

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**Departamento de Cirugía**



**TESIS DOCTORAL**

**Análisis del volumen esplénico como biomarcador de daño hepático  
en pacientes con metástasis de cáncer colorrectal  
tratados con quimioterapia**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTORA

PRESENTADA POR

**Patricia Sáez Carlín**

Directores

**Alejandra García Botella  
Luis Ignacio Díez Valladares  
Antonio José Torres García**

**Madrid, 2019**

# **UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**CIENCIAS BIOMÉDICAS**

**DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA**



## **ANÁLISIS DEL VOLUMEN ESPLÉNICO COMO BIOMARCADOR DE DAÑO HEPÁTICO EN PACIENTES CON METÁSTASIS DE CÁNCER COLORRECTAL TRATADOS CON QUIMIOTERAPIA**

**TESIS DOCTORAL DE: PATRICIA SÁEZ CARLIN**

**DIRECTORES DE TESIS:**

**ALEJANDRA GARCÍA BOTELLA**

**LUIS IGNACIO DÍEZ VALLADARES**

**ANTONIO JOSÉ TORRES GARCÍA**

**MADRID, 2017**

## INFORME DE LOS DIRECTORES

**D. ANTONIO JOSÉ TORRES GARCÍA**, catedrático del Departamento de Cirugía de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid y jefe de servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo, **D. LUIS IGNACIO DÍEZ VALLADARES**, profesor asociado del Departamento de Cirugía de la Universidad Complutense de Madrid y DÑA. **ALEJANDRA GARCÍA BOTELLA** profesora asociada del Departamento de Cirugía de la Universidad Complutense de Madrid

INFORMAN: Que la tesis titulada **“Análisis del volumen esplénico como biomarcador de daño hepático en pacientes con metástasis de cáncer colorrectal tratados con quimioterapia”** realizada por la Licenciada en Medicina Dña Patricia Sáez Carlin y dirigida por los que subscribe, reúne los requisitos necesarios para su exposición y defensa, con el fin de optar al grado de Doctor de Medicina. Y para que así conste y a los efectos oportunos, firmamos el presente informe en Madrid a 15 de Febrero de 2017.

Antonio José Torres García    Luis Ignacio Díez Valladares    Alejandra García Botella

*A mi marido, Chisco*

## AGRADECIMIENTOS

*A todos aquellos que me han transmitido el valor del esfuerzo y la belleza del trabajo bien hecho.*

Este trabajo no hubiese sido posible sin la ayuda de mis compañeros del Hospital Clínico San Carlos, de mis amigos y muy especialmente de mi familia. A todos vosotros os doy las gracias.

A Sandra, por iniciarme desde pequeña en la faceta científica de nuestra profesión. Por ser guía y pilar de muchas horas de trabajo, que culminan con esta tesis doctoral. Gracias por tu amistad, tu ánimo y tu insistencia para lograr, con inmensa satisfacción, aquello que alguna vez pensé imposible.

A Luis, por tu ejemplo, tu cariño y tu exigencia. Por dejarme disfrutar del lujo de tus enseñanzas y del arte de la cirugía. Gracias por intentar sacar lo mejor de mí.

Al Profesor Torres, por ser un apoyo fundamental en mi carrera, y por confiar en mí como parte del futuro de la cirugía.

A muchas otras personas del Hospital Clínico que me habéis visto crecer. En especial a Andrés, Elia, Rodrigo... Y a todos los residentes mayores y pequeños con los que he tenido el gusto de compartir los primeros años de esta especialidad apasionante que es la Cirugía General. Por todos los logros que nos hacen seguir adelante y por todos los fracasos que nos hacen aprender y crecer en humildad.

A mis amigas, por ser la familia que he elegido para acompañarme en esta aventura que llamamos vida, a veces compleja, muchas veces gratificante pero siempre compartida.

A mis padres por hacerme ser como soy. Gracias por haberme dado todas las facilidades para estudiar, viajar, conocer, aprender... que me hacen darme cuenta de lo afortunada que soy y me impulsan a mejorar este mundo con el que estoy en deuda. Gracias a mis hermanas, Laura y Marta, por ser apoyo incondicional, cariño, alegría y cúmulo de virtudes a las que ojalá me parezca algún día.

Y por último a mi familia. A Alejandra y Jaime, gracias por vuestras horas robadas. Espero ser capaz de transmitir la sensibilidad por el que se siente necesitado, contagiaros la satisfacción de ser médico y poder dejaros un mundo un poquito mejor del que me encontré. A Chisco, gracias por hacer que me dé cuenta, una vez más, de que mi gran acierto ha sido elegirte como compañero de aventuras: *el mundo está en manos de los inconformistas.*

# ÍNDICE

<b>I. RESUMEN</b>	<b>Página</b>
1.1 Resumen .....	11
1.1.1 Introducción.....	11
1.1.2 Hipótesis y objetivos .....	12
1.1.3 Material y métodos .....	13
1.1.4 Resultados .....	13
1.1.5 Conclusiones .....	15
1.2 Summary .....	16
1.2.1 Introduction .....	16
1.2.2 Hypothesis and objectives .....	17
1.2.3 Material y methods .....	17
1.2.4 Results .....	18
1.2.5 Conclusions .....	20
 <b>II. INTRODUCCIÓN</b>	
2.1 Metástasis hepáticas de cáncer colorrectal .....	23
2.1.1 Marco actual .....	23
2.1.2 Manejo de los pacientes con metástasis hepáticas de cáncer colorrectal.....	24
2.1.2.1 Metástasis resecables .....	30
2.1.2.2 Metástasis potencialmente resecables .....	34
2.1.2.3 Metástasis irresecables .....	34
2.1.3 Marcadores pronósticos y nuevas línea de investigación .....	35
2.2 Quimioterapia en pacientes con metástasis hepáticas de cáncer colorrectal .....	38
2.2.1 Opciones de quimioterapia .....	38
2.2.2 Quimioterapia neoadyuvante de las metástasis hepáticas de cáncer colorrectal .....	40
2.3 Toxicidad hepática relacionada con la quimioterapia .....	42
2.3.1 Tipos de lesiones hepáticas .....	42
2.3.1.1 Síndrome de Obstrucción Sinusoidal (SOS) .....	45
2.3.1.2 Enfermedad grasa no alcohólica (EHGNA) .....	49
2.3.2 Consecuencias de la toxicidad hepática en el pronóstico de los pacientes	



con metástasis hepáticas de cáncer colorrectal .....	52
2.4. Marcadores de daño hepático .....	54
2.5. El bazo .....	56
2.5.1 Anatomía y fisiología .....	56
2.5.2 Vascularización .....	57
2.5.3 Estudio mediante pruebas de imagen .....	57
2.5.4 Esplenomegalia .....	58
2.5.5 Fisiopatología de la hipertensión portal .....	59
2.5.5.1 Clasificación .....	60
2.5.5.2 Diagnóstico de la hipertensión portal .....	61
2.5.6 El bazo como biomarcador de daño hepático .....	64

### **III.HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**

3.1 Hipótesis .....	66
3.2 Objetivos .....	66

### **IV.MATERIAL Y MÉTODOS**

4.1 Diseño del estudio .....	68
4.2 Pacientes estudiados y método .....	68
4.3 Recogida de datos .....	70
4.4 Análisis estadístico .....	76

### **V. RESULTADOS**

5.1 Estadística descriptiva .....	78
5.1.1 Variables demográficas .....	78
5.1.2 Tumor primario .....	79
5.1.3 Metástasis hepáticas .....	81
5.1.4 Anatomía patológica de hígado sano .....	86
5.1.5 Volúmenes .....	88
5.2 Estadística analítica .....	90
5.2.1 Estudio demográfico y de intervención quirúrgica .....	90
5.2.2 Estudio de anatomía patológica de hígado sano .....	91
5.2.3 Análisis de volúmenes .....	95

## **VI.DISCUSIÓN**

6.1 Estrategia individualizada y multimodal de tratamiento actual de cáncer colorectal .....	107
6.2 Prevalencia de toxicidad de daño hepático por quimioterapia: análisis según estudio anatomopatológico .....	112
6.3 Quimioterapia, daño hepático y complicaciones postoperatorias .....	115
6.4 Biomarcadores actuales.....	118
6.5 Valor de la esplenomegalia como biomarcador .....	121
<b>VII. CONCLUSIONES .....</b>	<b>127</b>
<b>VIII. BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>129</b>

## I. RESUMEN

## **1.1 Resumen**

### *1.1.1 Introducción*

La enfermedad metastásica hepática de cáncer colorrectal (CCR) es un problema clínico importante. El hígado es el órgano metastásico predominante para los pacientes con CCR y el 30 % de los pacientes van a cursar con enfermedad hepática aislada.

Los avances en los tratamientos quimioterápicos han mejorado la supervivencia de estos pacientes y los últimos ensayos clínicos reportan una supervivencia media de 30 meses. A pesar de ello, la resección hepática es el tratamiento más eficaz para prolongar la supervivencia a largo plazo, ofreciendo la posibilidad de curación de la enfermedad hepática aislada en pacientes en estadio IV. Así pues, un tratamiento quirúrgico adecuado en combinación con las nuevas quimioterapias, es la mejor opción que podemos ofrecer a este grupo de pacientes en la actualidad.

No obstante, el entusiasmo por la quimioterapia sistémica ha sido templado por estudios que la relacionan con daño hepático de tipo esteatohepatitis y daño sinusoidal, después de tratamientos con irinotecán y oxaliplatino. Además, se ha visto una relación significativa entre el daño hepático y la morbilidad postoperatoria.

La necesidad de estudios fiables para diagnosticar este daño hepático es fundamental para permitir una adecuada selección de pacientes candidatos a resección hepática postquimioterapia. En este sentido, algunos estudios actuales sugieren que la monitorización del volumen del bazo podría considerarse un biomarcador de daño hepático y por consiguiente de la morbilidad asociada a la cirugía.

### *1.1.2 Hipótesis y objetivos*

Nuestro objetivo es analizar la relación entre los cambios de volumen esplénico tras quimioterapia con el daño hepático, con las complicaciones postoperatorias y con la supervivencia de los pacientes. Además, realizar un análisis descriptivo de nuestra serie, incluyendo las características demográficas, el estudio del tumor primario y de las metástasis hepáticas así como de los resultados obtenidos tras la cirugía.

### *1.1.3 Material y método*

Se ha realizado un estudio retrospectivo en 65 pacientes intervenidos de metástasis hepáticas de CCR entre 2009 y 2014. El plan de tratamiento oncológico de los pacientes se decide en el comité multidisciplinar de patología hepatobiliopancreática del hospital. Se analiza la historia clínica completa, la función hepática mediante análisis sanguíneo y estudio de pruebas de imagen con tomografía axial computarizada multicorte toraco-abdominal. La intervención quirúrgica y el manejo postoperatorio se ha realizado en todos los casos por el mismo grupo, el Servicio de Cirugía Hepatobiliopancreática del

hospital. En caso de resecciones múltiples sólo se analiza la primera resección hepática.

Para el análisis anatomopatológico, se han revisado todas las muestras de hígado sano y se ha realizado tinción con hematoxilina-eosina, tricrómico de Masson, fibras de reticulina y ácido peryodico de Shiff. En cuanto al análisis radiológico, se han seleccionado 4 estudios de tomografía computarizada (TC) de cada paciente, correspondientes al TC de diagnóstico de las metástasis, al último TC preoperatorio antes de la cirugía de las metástasis, al TC realizado al mes de la cirugía y por último al de los 6 meses. Para el análisis estadístico se ha utilizado el software IBM SPSS Statistics 23.

#### *1.1.4 Resultados*

La muestra la constituyen un total de 65 pacientes con metástasis hepáticas de adenocarcinoma de intestino grueso. El 51,3% de los pacientes tienen metástasis hepáticas sincrónicas al diagnóstico del tumor primario. El 63% han recibido quimioterapia neoadyuvante a la cirugía de las metástasis hepáticas. Se ha realizado metastasectomía en un 16,9%, hepatectomía menor en 43,1% y mayor en 38,5%. Ningún paciente ha fallecido en el postoperatorio inmediato y el 43,1% ha presentado algún tipo de complicación en el postoperatorio. El 55,4% de los pacientes ha recibido quimioterapia adyuvante tras la cirugía de las metástasis. La supervivencia media de la serie ha sido de 57 meses desde la fecha de la cirugía de las metástasis, con un 49,2% de pacientes sin evidencia de enfermedad y un 47,7% éxitus por enfermedad hasta la fecha.

No se ha visto en nuestra serie diferencias en la supervivencia de los pacientes según

la localización del tumor primario ni en función de KRAS nativo o mutado.

En cuanto al análisis histológico del hígado sano, un 67,7% ha presentado esteatosis periportal, el 89% esteatohepatitis periportal y fibrosis periportal, el 39,9%. El Síndrome de Obstrucción Sinusoidal (SOS) se ha evidenciado en un 24,6% de los pacientes. De los pacientes que reciben quimioterapia neoadyuvante, el 47,5% presenta esteatosis frente a un 27,1% en el grupo sin quimioterapia ( $p=0,546$ ). El 55,2% de los pacientes con neoadyuvancia presenta esteatohepatitis frente a un 34,5% en el grupo sin quimioterapia ( $p=0,402$ ). Sin embargo, los pacientes que reciben quimioterapia neoadyuvante presentan SOS un 23,7% frente a un 3,4 % de los que no reciben tratamiento ( $p=0,024$ ), existiendo relación significativa también en aquellos pacientes que han recibido tratamiento con oxaliplatino frente a otras líneas de quimioterapia (28,9% frente a 7,9% con  $p=0,049$ ). No hay relación entre el daño hepático y el número de ciclos, la duración de los mismos ni con las complicaciones postoperatorias.

En relación al crecimiento del bazo basal-previo a la cirugía, los pacientes que reciben quimioterapia neoadyuvante presentan un incremento del volumen mayor (crecimiento medio de 50,82 cc, 26,3%) que aquellos que no reciben tratamiento (crecimiento medio de 7,15 cc, 7,5%) siendo  $p=0,053$ . Si analizamos los cambios de volumen esplénico en relación con el daño histológico, se evidencia una tendencia a presentar un mayor crecimiento del bazo basal-preoperatorio en aquellos pacientes con SOS (70cc vs 21 cc, 32,5% vs 13,8% con  $p=0,12$ ). Sí que existe una relación

estadísticamente significativa entre la presencia de esteatosis y el incremento del tamaño del hazo basal-preoperatorio ( $p= 0.036$ ). No se ha visto en nuestra serie relación entre un incremento del hazo y las complicaciones postoperatorias o la estancia media.

Existe una tendencia de disminución de supervivencia en aquellos pacientes que presentan incremento del hazo, aunque no existe significación estadística ( $p=0,82$ ). Los pacientes que presentan SOS y crecimiento esplénico tienen una supervivencia menor que el resto. Los pacientes que tienen algún grado de esteatosis en el estudio anatomopatológico, y además sufren un crecimiento esplénico basal-preoperatorio, tienen una supervivencia menor que aquellos con esteatosis sin crecimiento del hazo.

#### *1.1.5 Conclusiones*

Podemos concluir con nuestro estudio, que los pacientes que reciben quimioterapia neoadyuvante a la cirugía de las metástasis hepáticas, presentan un incremento del volumen esplénico mayor que aquellos que no reciben quimioterapia. Este incremento se correlaciona con el daño histológico producido por la quimioterapia, tanto con el síndrome de obstrucción sinusoidal como con la enfermedad hepática grasa no alcohólica. El aumento de volumen esplénico continúa al mes y 6 meses del tratamiento quirúrgico, en los pacientes que reciben tratamiento quimioterápico. Los pacientes en los que se evidencia daño histológico asociado a un incremento del volumen esplénico, presentan una supervivencia menor que aquellos en los que no se produce



crecimiento esplénico. Sin embargo no hay relación en nuestra serie entre los cambios de volumen esplénico y las complicaciones postoperatorias.

## **1.2 Summary**

### *1.2.1 Introduction*

Colorectal liver metastases (CRLM) are an important clinical problem. The liver is the main metastatic organ for patients with colorectal cancer (CRC) and 30% of patients will only evolve with isolated liver disease.

Advances in chemotherapy treatments have improved the survival of these patients and the latest clinical trials report an average survival of 30 months. Despite this, hepatic resection is the most effective treatment in order to prolong long-term survival, offering the possibility of cure in selected patients with stage IV liver disease CRC. Thus, adequate surgical treatment in combination with the new chemotherapies is the best option we can offer to this group of patients nowadays.

However, the enthusiasm for systemic chemotherapy has been tempered by studies that relate it to liver damage as steatohepatitis and sinusoidal obstruction, after

treatments with irinotecan and oxaliplatin. In addition, a significant relationship has been found between liver damage and postoperative morbidity and mortality. The necessity of reliable studies that can diagnose the liver damage is essential to allow an adequate selection of patients candidates for hepatic resection after chemotherapy. In this sense, some current studies suggest that the monitoring of the spleen volume could be considered a biomarker of liver damage and consequently of the morbidity and mortality associated to the surgery.

#### *1.2.2 Hypothesis and objectives*

Our objective is to analyze the relationship between changes in splenic volume after chemotherapy and liver damage, postoperative complications and patient survival. In addition, we have performed a descriptive analysis of our series, including the demographic characteristics, the study of the primary tumor and of the liver metastases and the results obtained after the surgery.

#### *1.2.3 Material and method*

A retrospective study was carried out in 65 patients with CRLM between 2009 and 2014. The cancer treatment plan for each patient is decided in the hospital's multidisciplinary hepatobiliary and pancreatic pathology committee. The complete clinical history, the liver function studied through blood analysis and imaging tests with

multi-computed thoraco-abdominal computed tomography have been evaluated. Surgical intervention and postoperative management have been performed in all cases by the same group, the Hepatobiliary Surgical Department. In case of multiple resections, only the first liver resection has been analyzed.

For the anatomopathological analysis, all samples of healthy liver have been checked and stained with hematoxylin-eosin, Masson's trichrome, reticulin fibers and Shiff periodic acid. Regarding the radiological analysis, 4 CT studies of each patient were selected, corresponding to the CT scan of the metastases diagnosis, the last preoperative CT scan before the metastasis surgery, the CT scan performed one and 6 months after the surgery. For the statistical analysis, the IBM SPSS Statistics 23 software has been used.

#### *1.2.4 Results*

The sample consists of 65 patients with CRLM of large bowel adenocarcinoma. 51.3% of them had synchronous liver metastases at the moment of the diagnosis of the primary tumor. 63% have received neoadjuvant chemotherapy before the surgery of liver metastases. Metastasectomy was performed in 16.9% of the patients, minor hepatectomy in 43.1% and major hepatectomy in 38,5%. No patients died in the immediate postoperative period and 43.1% presented complications during the postoperative period. 55.4% of the patients received adjuvant chemotherapy after the metastases` surgery. The mean survival of the series has been 57 months since the date of metastases` surgery,

with 49.2% of patients without evidence of disease and 47.7% of death related to illness, to the date. We have not seen in our series differences in the survival of patients according to the localization of the primary tumor or according to KRAS.

Regarding the histological analysis of the healthy liver, 67.7% presented periportal steatosis, 89% periportal steatohepatitis and periportal fibrosis, 39.9%.

Sinusoidal Obstruction Syndrome (SOS) has been reported in 24.6% of the patients.

Relating patients receiving neoadjuvant chemotherapy, 47.5% presented steatosis compared to 27.1% in the group without chemotherapy ( $p=0.546$ ). 55.2% of the patients with neoadjuvant chemotherapy presented steatohepatitis compared to 34.5% in the group without chemotherapy ( $p=0.402$ ). However, patients receiving neoadjuvant chemotherapy had a 23.7% SOS, compared to 3.4% of those who did not receive treatment ( $p = 0.024$ ), and there was a significant relationship also in those patients who received oxaliplatin treatment compared to other lines of chemotherapy (28.9% versus 7.9% with  $p=0.049$ ). There has been no relationship between liver damage and the number of cycles, their duration and postoperative complications.

In relation to basal spleen growth-prior to surgery, patients receiving neoadjuvant chemotherapy had a greater increase in volume (mean growth of 50.82 cc, 26.3%) than those who did not receive treatment (mean growth of 7, 15 cc, 7.5%  $p=0.053$ ). If we

analyze splenic volume changes in relation to histological damage, there is a tendency to present a higher basal-preoperative spleen growth in those patients with SOS (70cc vs 21 cc, 32.5% vs 13.8%,  $p=0.12$ ). There is a statistically significant relationship between the presence of steatosis and the splenic increase basal-preoperative size ( $p=0.036$ ). We have not seen in our series a relation between an increase of the spleen and the postoperative complications or the average stay.

There is a trend of decreased survival in those patients who present with spleen enlargement, although there is no statistical significance ( $p=0.82$ ). Patients with SOS and splenic growth have a lower survival rate than the rest. Patients who have some degree of steatosis in the anatomopathological study, and also suffer from basal-preoperative splenic growth, have a lower survival rate than those with steatosis without spleen growth.

#### *1.2.5 Conclusions*

We can conclude from our study that patients who receive neoadjuvant chemotherapy for liver metastasis surgery have a greater splenic volume increase than those who do not receive chemotherapy. This increase correlates with the histological damage produced by chemotherapy, both with sinusoidal obstruction syndrome and with nonalcoholic fatty liver disease. Splenic volume increase continues one month and 6 months after the surgical treatment in patients receiving chemotherapy. Patients with

histological damage associated with an increase in splenic volume have a lower survival rate than those in which splenic growth does not occur. However, there is no relationship in our series between changes in splenic volume and postoperative complications.

## II. INTRODUCCIÓN

## **2.1 Metástasis hepáticas de Cáncer Colorrectal**

### *2.1.1 Marco actual*

El cáncer colorrectal (CCR) es una de las patologías tumorales más extendidas a nivel mundial y su incidencia ha ido creciendo con rapidez en los últimos años. El hígado es el órgano metastásico predominante en los pacientes con CCR. Alrededor del 25% de los pacientes desarrollarán metástasis hepáticas después de la resección del tumor primario y hasta el 30 % de ellos van a cursar con enfermedad hepática aislada. Sin embargo, sólo el 15% de los pacientes va a presentar enfermedad hepática resecable inicial (1).

Los avances en los tratamientos quimioterápicos han mejorado la supervivencia de pacientes en estadio IV con metástasis hepáticas y los últimos ensayos clínicos reportan una supervivencia media de 30 meses (2-7). Aun así, la quimioterapia, utilizada de forma exclusiva, continúa siendo insuficiente. Aunque dos ensayos clínicos recientes han constatado una supervivencia a 5 años de 5%-10% (2, 3) utilizando únicamente quimioterapia, la supervivencia a 5 años con quimioterapia aislada es históricamente menor del 1% (8).

En este sentido, y a pesar de los avances en la quimioterapia, la resección quirúrgica de las metástasis hepáticas aisladas en pacientes con CCR, es el tratamiento



más eficaz hoy en día. Además con ella se consigue prolongar la supervivencia a largo plazo, ofreciendo la posibilidad de curación en algunos casos (4, 5). Actualmente, los pacientes con resección R0 de las metástasis hepáticas tienen una tasa de supervivencia a 5 años de aproximadamente 45%, con un 20% de curación en pacientes seleccionados y una tasa de supervivencia global a los 10 años del 25% (4, 5, 9-15).

Así pues, un tratamiento quirúrgico adecuado, en combinación con las nuevas quimioterapias, es la mejor opción que podemos ofrecer a este grupo de pacientes en la actualidad. No obstante, debido a que sólo un número pequeño será considerado finalmente para la cirugía, y debido a la complejidad de su manejo, siempre será necesaria una valoración por un equipo multidisciplinar.

#### *2.1.2 Manejo de los pacientes con metástasis hepáticas de CCR*

Como hemos dicho anteriormente, la combinación de la resección quirúrgica y las terapias sistémicas ofrece actualmente los mejores resultados de curación para los pacientes con enfermedad hepática aislada de CCR. En series de casos quirúrgicos, las tasas de supervivencia a cinco años después de la cirugía son del 24 a 58 %, con un promedio del 40 % (tabla II-1) (9, 10, 12, 16-30).

Autor y año	Número de pacientes	% SV global a 5 años	SV media, meses
Hughes KS; 1986	607	33	NR
Scheele J; 1995	434	33	40
Nordlinger B; 1996	1568	28	NR
Jamison RL; 1997	280	27	33
Fong Y; 1999	1001	37	42
Iwatsuki S; 1999	305	32	NR
Choti M; 2002	133	58	NR
Abdalla E; 2004	190	58	NR
Fernandez FG; 2004	100	58	NR
Wei AC; 2006	423	47	NR
Rees M; 2008	929	36	42.5
de Jong M; 2009	1669	47	36
Morris EJ; 2010	3116	44	NR

NR: No reportado

*Tabla II-1. Supervivencia a 5 años en series de casos históricas*

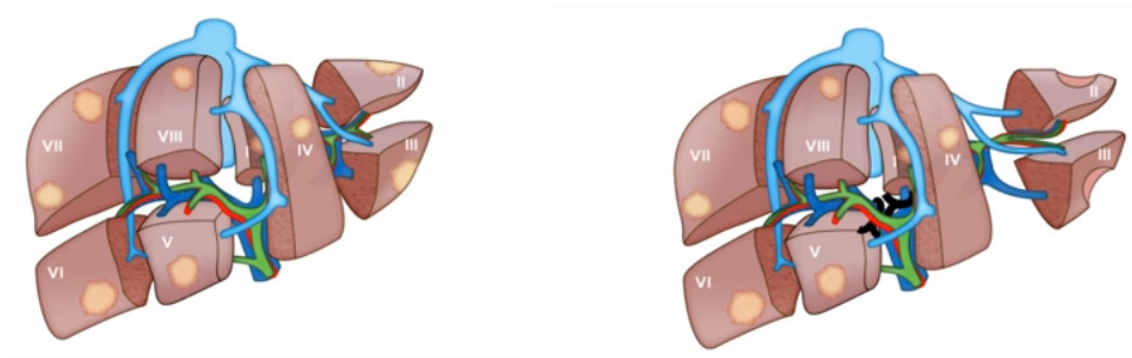
Tradicionalmente, la resección hepática solía estar reservada para pacientes con un máximo de tres lesiones en el mismo lóbulo, siempre y cuando fuese posible alcanzar 1 cm de margen libre, y para aquellos sin metástasis en los ganglios linfáticos portales. Sin embargo, estas "reglas" han quedado obsoletas con los avances en la técnica quirúrgica, los progresos en el conocimiento de la anatomía funcional del hígado y las nuevas terapias sistémicas (24, 31, 32).

Torras et al. establecieron en 2003 una actualización en el manejo de estos pacientes (33). En caso de metástasis hepáticas sincrónicas, si son diagnosticadas durante el estudio del tumor primario, el estado basal del paciente lo permite, y el hospital dispone de expertos en cirugía hepática e infraestructura necesaria, puede plantearse

cirugía simultánea del tumor colorrectal y de las metástasis. En caso de que sea necesaria una resección de colon izquierdo o recto, asociado a una hepatectomía mayor, es recomendable practicar la cirugía en dos tiempos, con un intervalo de 6 semanas. Si el remanente hepático se considera insuficiente, debido a un número elevado de metástasis y/o tamaño aumentado de las mismas, o por daño estructural del hígado sano, puede practicarse una alcoholización de la porta homolateral al tumor en el mismo acto quirúrgico, para inducir hipertrofia compensadora del futuro remanente. Si las metástasis hepáticas son un hallazgo operatorio, se la practicará cirugía oncológica del tumor primario, una exploración manual del hígado sin movilizarlo, ecografía operatoria y biopsia de una de las lesiones. En aquellos pacientes con metástasis hepáticas metacrónicas, definiéndose como tal, aquellas descubiertas durante el seguimiento, y que sean resecables tras una correcta estadificación, serán intervenidas en un centro con los medios y experiencia necesaria. En caso de considerarse irresecables, en especial debido a su tamaño, se valorará la posibilidad de rescate mediante quimioterapia neoadyuvante (1). Si el futuro remanente hepático fuese insuficiente se realizará embolización portal percutánea (34, 35).

A partir de estas actualizaciones, a lo largo de los últimos años, se han ido incorporando nuevas ideas para conseguir mejorar la evolución de estos pacientes. Entre ellas, el uso de enfoques técnicos novedosos como la hepatectomía en dos etapas (36) y procedimientos como ALPPS (de sus siglas en inglés “*Associating liver partition and portal vein ligation*” (37)) han aumentado el número de pacientes que son técnicamente

resecables.



*Figura II-1. Imagen de hígado metastático y esquema del procedimiento ALPPS (ALPPS.net)*

Por otro lado, algunos pacientes que eran considerados hace unos años irresecables, pueden actualmente convertirse en quirúrgicos después de regímenes quimioterápicos. En esta línea, las últimas guías de la NCCN (38) sugieren que los pacientes que parecen tener inicialmente enfermedad metastásica irresecable deberían dividirse en dos categorías de entrada: potencialmente resecables o irresecables. Los pacientes cuya enfermedad se catalogue como irresecable deberán ser sometidos a un tratamiento alternativo (quimioterapia paliativa). Aquellos con enfermedad hepática potencialmente resecable, se someterán a quimioterapia neoadyuvante agresiva para

intentar convertirse en resecables y poder así realizar la cirugía. Es lo que se ha denominado terapia de conversión. En este sentido, la European Society for Medical Oncology (ESMO) resume (tabla II-2) los grupos de pacientes a los que nos referimos y el manejo a seguir según la resecabilidad de la enfermedad metastásica (39).

	<b>Grupo 0</b> <b>Resecable</b>	<b>Grupo 1</b> <b>Potencialmente resecable</b>	<b>Grupo 2</b> <b>No resecable</b>	<b>Grupo 3</b> <b>No resecable</b>
<i>Presentación clínica</i>	Enfermedad hepática y/o pulmonar claramente resecable (R0)	Enfermedad hepática y/o pulmonar irresecable y localizada que puede llegar a ser resecable tras terapia de conversión	Múltiples metástasis en diversas localizaciones  Síntomas relacionados con el tumor primario  Paciente con buen estado físico para tratamiento agresivo	Asintomático  Múltiples metástasis  Nunca subsidiario de resección quirúrgica  Inadecuado para terapia agresiva  Comorbilidades asociadas y mala situación basal
<i>Objetivo del tratamiento</i>	Cura (No evidencia de enfermedad)	Máxima reducción de tamaño tumoral	Control de la enfermedad  Reducción clínica del tamaño tumoral	Ralentizar la progresión tumoral  Adecuada tolerancia al tratamiento
<i>Intensidad del tratamiento</i>	Cirugía de entrada ( $\pm$ tratamiento neoadyuvante)	Tratamiento combinado de cirugía y quimioterapia más agresivo posible	Tratamiento combinado de cirugía y quimioterapia más agresivo posible (al menos doble terapia quimioterápica)	Selección del tratamiento según preferencias del paciente  Uso secuencial de líneas de quimioterapia  FOLFOX no adecuado

*Tabla II-2. Clasificación actualizada de la ESMO de los grupos de pacientes según la resecabilidad de la enfermedad metastásica.*

Por consiguiente, los importantes logros en los resultados de los pacientes con CCR metastásico en los últimos 15 años se han atribuido a un mayor uso de la resección hepática en pacientes seleccionados y a una quimioterapia más eficaz (25).

#### *2.1.2.1 Metástasis hepáticas resecables:*

La selección de los pacientes subsidiarios de resección hepática está evolucionando. Actualmente, los criterios de resecabilidad varían en los casos *border-line*, en función del cirujano hepático, del centro y del país.

Las contraindicaciones clásicas de resecabilidad están quedando cuestionadas y las últimas guías definen a las metástasis como resecables, cuando puedan ser resecadas por completo, dejando un remanente hepático adecuado. En la tabla II-3 la diferencias entre el manejo clásico y actual.

<i>Indicaciones clásicas</i>	<i>Manejo agresivo actual</i>
< 4 metástasis, enfermedad unilobar	Sin límites Múltiples lesiones/bilobares usando terapia quimioterápica neoadyuvante, resección en varias etapas y terapias ablativas regionales
Tamaño < 5 cm	Sin límites
No enfermedad extrahepática	Enfermedad pulmonar que pueda ser resecada
Margen de resección > 1 cm	Margen < 1cm con tratamiento ablativo (criocirugía o radiofrecuencia)
Adecuado remanente hepático	Embolización portal para aumentar el remanente
Resección de toda enfermedad macroscópica	Uso de cirugía y técnicas ablativas regionales
Metástasis hepáticas metacrónicas	Metástasis sincrónicas y metacrónicas aceptadas
Ausencia de invasión de la vena cava o de la confluencia de la vena hepática	Sin límites. Aceptada la resección venosa con reconstrucción
Ausencia de ganglios linfáticos del hilio hepático	En ausencia de ganglios en el tronco celíaco, los ganglios hepáticos pueden ser resecados para mejorar la supervivencia a 3 años

*Tabla II-3. Indicaciones clásicas vs actuales de resecabilidad de metástasis hepáticas de CCR.*



Así pues, el abordaje actual de las metástasis hepáticas sería el siguiente:

1. En relación a la localización anatómica, la mayoría de los cirujanos hepatobilopancreáticos requieren que no haya ninguna evidencia radiográfica de compromiso de la arteria hepática, los conductos biliares principales, la vena porta principal, o ganglios celíacos / paraaórticos además de asegurar una reserva funcional hepática postresección. La Tomografía Axial Computarizada (TAC), la resonancia Magnética (RMN) hepática preoperatoria y la Ecografía intraoperatoria ofrecen una evaluación óptima de la cantidad, el tamaño y la proximidad de las lesiones a estructuras vasculares y biliares (40).

2. En cuanto a lesiones múltiples, gracias a la cirugía más segura y a las mejoras en la quimioterapia, la resección hepática está desempeñando un papel cada vez mayor en los pacientes con múltiples lesiones, incluso bilobares (41-45). En un estudio de 484 pacientes con metástasis múltiples (136 con  $\geq 4$ , 36 con  $\geq 8$ ) la supervivencia a los 5 y 10 años fue del 47 y el 29 % (46) . Incluso los pacientes con 8 o más metástasis tuvieron una tasa de supervivencia a cinco años del 24 %. Como se dijo anteriormente, puede ser necesario un enfoque en dos etapas para la resección hepática, para abordar las metástasis múltiples bilobares.

3. Respecto a los márgenes de resección, la comunidad quirúrgica abogaba en líneas generales por un mínimo de 10 mm con el fin de minimizar la recurrencia local y de optimizar la supervivencia global. Sin embargo, los avances en los equipos quirúrgicos y las técnicas de ablación intraoperatorias adyuvantes, han llevado a varios grupos a revisar este requisito de 10 mm (47). Sus resultados han alterado el algoritmo de tratamiento de las metástasis hepáticas CCR. Adam R et al, en un estudio de 436 pacientes sometidos a resección de metástasis hepáticas de CCR, compararon los resultados a largo plazo de pacientes R0 (márgenes negativos) y R1 (márgenes positivos) tratados con quimioterapia y cirugía. Concluyeron que, a pesar de encontrar una mayor tasa de recurrencia en el grupo R1, en caso de que existiese duda en realizar o no la resección, se debería plantear cirugía ya que la supervivencia es similar al grupo de R0 en la era actual de quimioterapia efectiva (31).

4. Una de las contraindicaciones clásicas era la presencia de metástasis en los ganglios linfáticos portales, ya que indicaría inicialmente una enfermedad sistémica no tratable con éxito mediante cirugía. Este punto de vista también ha sido cuestionado (48, 49). La predicción de los ganglios linfáticos metastásicos en el pedículo hepático en pacientes con metástasis hepáticas de CCR es un tema de debate, ya que se ha visto que la presencia de metástasis en los ganglios portales no se asocia inevitablemente con metástasis a distancia (50, 51). En un análisis, el valor predictivo positivo (VPP) del TC preoperatorio fue sólo el 56 %, e incluso la evaluación intraoperatoria, tuvo un VPP de sólo el 43 % (52)(51).

5. La presencia de metástasis extrahepáticas limitadas (especialmente de pulmón) no debe considerarse una contraindicación para la resección, siempre y cuando la enfermedad sea susceptible de cirugía. Sin embargo, los resultados no son tan favorables, sobre todo cuando hay > 6 metástasis en el hígado (53-55).

#### *2.1.2.2 Metástasis hepáticas potencialmente resecables:*

Pacientes seleccionados con metástasis hepáticas inicialmente irresecables, pueden ser elegibles para resección si se consigue una respuesta quimioterápica suficiente. Este enfoque se ha denominado "terapia de conversión" (56, 57), para distinguirla de la "terapia neoadyuvante", que se refiere a la quimioterapia preoperatoria administrada a pacientes que presentan enfermedad resecable de entrada. En este escenario, el parámetro para la selección del régimen de quimioterapia, no será por tanto la supervivencia o la mejora de la calidad de vida, sino la tasa de respuesta (es decir, la capacidad del tratamiento de reducir el tamaño de las metástasis) como se expuso en la tabla II-2. Estos pacientes, tras responder a tratamiento de conversión se manejarían como se explica en el apartado 2.1.2.1.

#### *2.1.2.3 Metástasis irresecables:*

Este grupo de pacientes debe recibir un tratamiento quimioterápico con fines paliativos. En general, para pacientes asintomáticos (la mayoría), la inducción de una

respuesta tumoral no es tan importante como retrasar la progresión del tumor. En el contexto paliativo, la tasa de respuesta objetiva no es el mejor indicador de los beneficios del tratamiento (supervivencia prolongada y / o la supervivencia libre de progresión [SSP]), sino conseguir una enfermedad estable (58-60), como se expuso en la tabla II-2. Este grupo de pacientes se benefician más del uso combinado de todos los agentes, que de un régimen secuencial de varias líneas de tratamiento.

### *2. 1.3 Marcadores pronósticos y nuevas líneas de investigación*

A lo largo del tiempo, se han desarrollado sistemas de puntuación para valorar el pronóstico de los pacientes, basados en parámetros clínico-patológicos (61, 62). El original, es el Memorial Sloan-Kettering Clinical Risk Score (MSKCC CRS) de 1999, también conocidos como los criterios de Fong. Asignan una puntuación basada en varios factores, incluyendo el tamaño y número de lesiones, el antígeno carcinoembrionario (CEA) y el intervalo desde la resección primaria. Para los pacientes con una puntuación de 1, la supervivencia media fue > 60 meses, mientras que los pacientes con una puntuación de 5 tenían una supervivencia media de 24 meses (21) . Sin embargo, fueron constituidos a partir de las cohortes de un solo centro y no han sido validados con éxito en todas las instituciones (63), en pacientes con un seguimiento más prolongado, o en pacientes que recibieron quimioterapia perioperatoria (64).

Fue el grupo de Johns Hopkins el que se inició en el mundo de la biología molecular. Evaluó el valor pronóstico de las mutaciones del gen KRAS en pacientes con CCR metastático tratados quirúrgicamente y que desarrollaron recurrencia. Reportaron una supervivencia global a cinco años del 28,1% para los pacientes con KRAS mutado en comparación con un 44,5% para aquellos con KRAS nativo ( $p = 0,004$ ) (65). A partir de ahí han cobrado creciente importancia las técnicas de biología molecular (incluyendo otros estudios más recientes como las mutaciones BRAF, MSI, DPD, UDP...) y el manejo multidisciplinar de los pacientes se basa actualmente en la histología del tumor y el análisis de estos biomarcadores. A partir de ahí, los avances han ido en la línea de desarrollar una medicina personalizada del cáncer. Sin embargo un gran obstáculo es la heterogeneidad intratumoral.

En esta línea, estudios recientes han resaltado el impacto de la localización del tumor primario en el pronóstico de los pacientes. Series clásicas de supervivencia muestran que los tumores de colon derecho tienen peor pronóstico que el izquierdo. Las últimas líneas de investigación abogan que podría estar en relación con la biología molecular de dichos tumores (66-68). En la última reunión de la ASCO (American Society of Clinical Oncology, 2016) (69), Alan P. Venook et al. concluyen con un estudio poblacional de 15.000 pacientes con CCR estadios III y IV, que el CCR del lado derecho tiene un pronóstico inferior al del lado izquierdo y rectal, y abogan por continuar estudios histológicos y de sub-tipificación molecular, para comprender mejor los mecanismos que

sustentan esta diferencia fenotípica en el pronóstico.

Por otro lado, se han ido analizando otros parámetros, entre ellos la respuesta histopatológica del tumor al tratamiento neoadyuvante. Los cambios anatomopatológicos en el hígado sano tras quimioterapia, se consideran marcadores de la biología del tumor subyacente, y recientes líneas de investigación muestran un creciente interés en la evaluación directa e integración de estos biomarcadores para refinar el pronóstico de estos pacientes (70).

## **2.2 Quimioterapia en pacientes con metástasis hepáticas de cáncer colorrectal**

### *2.2.1 Opciones de Quimioterapia*

Durante décadas, el fluorouracilo (FU) fue el único agente activo para el CCR avanzado, consiguiendo una tasa de respuesta del 10-20% (71). Era infrecuente obtener una reducción del tamaño tumoral suficiente para realizar una resección quirúrgica. Esto ha cambiado notablemente desde el año 2000, con la aprobación de nuevos fármacos como irinotecán, oxaliplatino, anticuerpos monoclonales como el factor de crecimiento endotelial vascular (bevacizumab), el receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF, ramucirumab) y el receptor del factor de crecimiento epidérmico (cetuximab y panitumumab), entre otros. Con ellos se está consiguiendo una tasa de respuesta tumoral significativamente mayor, que llega a alcanzar el 80% (72-82). Además, también están disponibles otros fármacos orales del grupo de las fluoropirimidinas (capecitabina, S-1, tegafur-uracilo [UFT]).

Aunque todavía no existe ningún estudio randomizado que haya establecido la mejor manera de combinar y secuenciar estos agentes, las últimas guías clínicas de la ESMO 2016 resumen las recomendaciones actuales en la siguiente tabla II-4 (39).

Category	Fit patients <sup>3</sup>				Unfit <sup>3</sup>	
	Cytoreduction (tumour shrinkage)		Disease control (control of progression)		May be unfit	Unfit
Treatment goal					Palliation	
Molecular profile	RAS wt	RAS mt	BRAF mt	RAS mt	Any	Any
First-line						
Preferred choice (s)	CT doublet + EGFR antibody <sup>a,d</sup>	CT doublet + bevacizumab	FOLFOXIRI + bevacizumab	CT doublet + bevacizumab or CT doublet + EGFR antibody <sup>e</sup>	FOLFOXIRI ± bevacizumab	FP + bevacizumab BSC
Second choice	FOLFOXIRI ± bevacizumab	FOLFOXIRI + bevacizumab	CT doublet + bevacizumab	FP + bevacizumab	CT doublet + bevacizumab	Reduced-dose CT doublet
Third choice	CT doublet + bevacizumab	FOLFOXIRI	FOLFOXIRI	FP + bevacizumab	FP + bevacizumab	If RAS wt may consider EGFR antibody therapy
Maintenance						
Preferred choice	FP + bevacizumab <sup>c</sup>	FP + bevacizumab	FP + bevacizumab	FP + bevacizumab <sup>c</sup>	FP + bevacizumab	FP + bevacizumab
Second choice	Pause	Pause	Pause	Pause	Pause	FP
Second line						
Preferred choice(s)	CT doublet + bevacizumab	CT doublet + bevacizumab	CT doublet + bevacizumab	CT doublet + bevacizumab or CT doublet + EGFR antibody	CT doublet + bevacizumab	—
Second choice	CT doublet + EGFR antibody <sup>a,d</sup> or FOLFIRI + aflibercept/ramucicromab	FOLFIRI + aflibercept/ramucicromab	FOLFIRI + aflibercept/ramucicromab	FOLFIRI + aflibercept/ramucicromab	FOLFIRI + aflibercept/ramucicromab	—
Third line						
Preferred choice (s)	CT doublet + EGFR antibody <sup>a,d</sup> or irinotecan + cetuximab <sup>f</sup>	Regorafenib or trifluridine/tipiracil	Regorafenib or trifluridine/tipiracil	CT doublet + EGFR antibody <sup>e</sup> or irinotecan + cetuximab	Regorafenib or trifluridine/tipiracil	—
Second choice	EGFR antibody monotherapy <sup>f</sup>	EGFR antibody monotherapy <sup>f</sup>	EGFR antibody monotherapy <sup>f</sup>	EGFR antibody monotherapy <sup>f</sup>	EGFR antibody monotherapy <sup>f</sup>	—
Third choice	Regorafenib or trifluridine/tipiracil	Regorafenib or trifluridine/tipiracil	Regorafenib or trifluridine/tipiracil	Regorafenib or trifluridine/tipiracil	Regorafenib or trifluridine/tipiracil	—

BSC, best supportive care; CT, chemotherapy; EGFR, epidermal growth factor receptor; FP, fluoropyrimidine; FOLFOXIRI, infusional 5-fluorouracil, leucovorin, irinotecan and oxaliplatin; mt, mutant; wt, wild-type.

<sup>a</sup>Cross references to Figure 4.

<sup>b</sup>Patients assessed as fit or unfit according to medical condition not due to malignant disease.

<sup>c</sup>EGFR antibodies: cetuximab and panitumumab.

<sup>d</sup>In patients in need of a rapid reduction in tumour burden because of impending clinical threat, impending organ dysfunction and severe disease-related symptoms, a similar strategy can be proposed, although

Tabla II-4. Guías de quimioterapia de la ESMO 2016 .



### *2.2.2 Quimioterapia neoadyuvante de las metástasis hepáticas de cáncer colorrectal*

La disponibilidad de una quimioterapia sistémica que es cada vez más eficaz, ha llevado a un creciente interés en su administración de manera preoperatoria o neoadyuvante antes de la resección hepática. La quimioterapia sistémica inicial sirve también como parámetro para evaluar la historia natural de la enfermedad metastásica antes de embarcarse en una cirugía hepática. Así, se utiliza como marcador del grado de respuesta tumoral, prediciendo la agresividad del tumor primario. Además, la terapia sistémica neoadyuvante también tiene el potencial de convertir algunos pacientes con metástasis grandes consideradas inicialmente irresecables, en resecables. Como hemos comentado anteriormente es la denominada terapia de conversión.

No se han definido aún los criterios óptimos de selección del fármaco específico y la duración del tratamiento. Tampoco la mejor manera en la que la quimioterapia deberá ser intercalado con la cirugía en pacientes que presentan enfermedad metastásica sincrónica (83).

Sin embargo, hay un número creciente de estudios que resaltan la importancia de la toxicidad hepática con estos fármacos. Incluso se ha demostrado una mayor tasa de morbilidad perioperatoria en pacientes sometidos a resección después de recibir oxaliplatino o irinotecan. Por ello, se ha templado el entusiasmo en el uso agresivo de terapias sistémicas, especialmente en pacientes con un pequeño número de metástasis hepáticas inicialmente resecables.

Las recomendaciones actuales (39) establecen que en situaciones de bajo riesgo (pacientes médicamente aptos, cuatro o menos lesiones, lesiones metacrónicas, sin metástasis extrahepáticas) y lesiones potencialmente resecables, se podría optar por cirugía de entrada, seguida de quimioterapia adyuvante. Aquellos pacientes que tienen un riesgo más elevado y/o enfermedad irresecable o *borderline*, la quimioterapia inicial es el método preferido.

Con independencia del régimen específico elegido, la duración de la quimioterapia se debe limitar, realizando una evaluación de la respuesta radiológica en intervalos de aproximadamente seis semanas, y llevar a cabo la cirugía tan pronto como las metástasis se conviertan en resecables. La resección hepática debe retrasarse al menos cuatro semanas después de la finalización de la quimioterapia, y de seis a ocho semanas si se ha usado bevacizumab.

## **2.3 Toxicidad hepática relacionada con la quimioterapia**

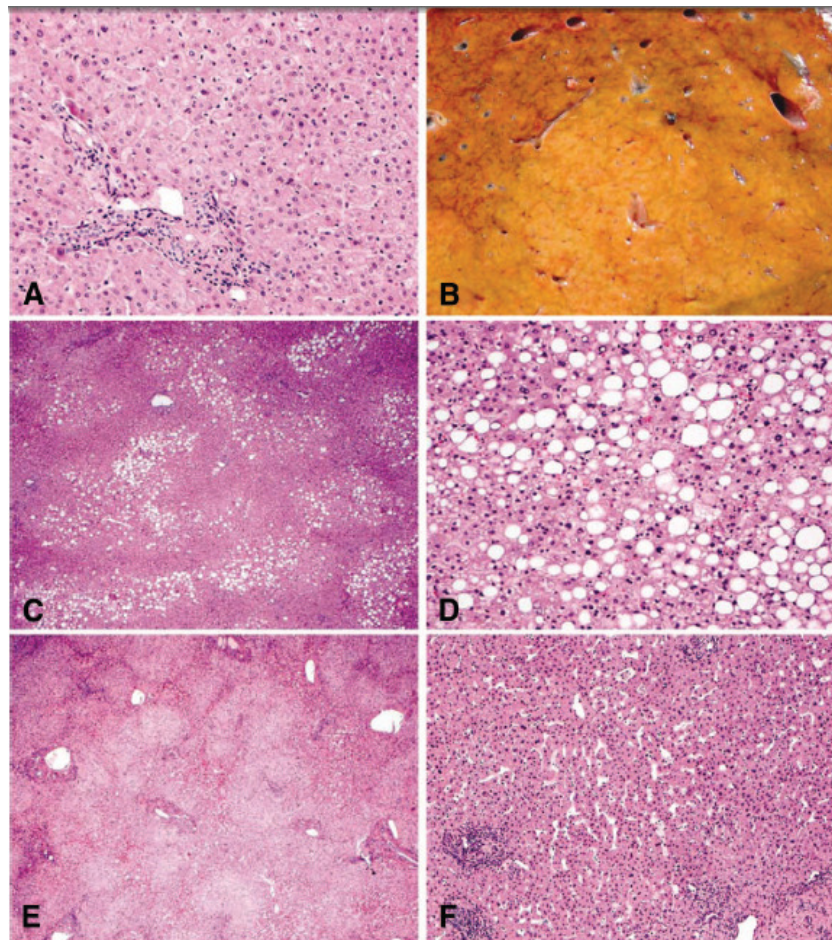
La toxicidad hepática relacionada con la quimioterapia se conoce por sus siglas en inglés *CALI* (Chemotherapy- associated-liver injury). Los diferentes fármacos quimioterápicos pueden producir lesiones estructurales hepáticas, que se han relacionado además con un aumento de la morbilidad y mortalidad tras la cirugía de las metástasis (84-94).

### *2.3.1 Tipos de lesión hepática*

Se han descrito tres tipos de daño hepático asociado a la quimioterapia: la esteatosis, la esteatohepatitis y el Síndrome de Obstrucción Sinusoidal (SOS) (figura II-2). El reciente meta-análisis de Robinson et al. (95), ha demostrado que la quimioterapia produce una lesión hepática régimen-específica, y por tanto, la naturaleza del daño producido no puede generalizarse a todas las líneas de tratamiento (tabla II-5).

Análisis histopatológico	Quimioterapia asociada	Morbilidad postoperatoria
<b>Esteatosis</b>	5-Fluorouracilo Irinotecán Oxaliplatino	Fallo hepático Complicaciones infecciosas Fístula biliar
<b>Esteatohepatitis</b>	Irinotecán	Fallo hepático
<b>Dilatación Sinusoidal</b>	Oxaliplatino	Complicaciones biliares Fallo hepático Incremento de transfusión perioperatoria

*Tabla II-5. Resumen del daño histológico causado por quimioterapia preoperatoria y de las complicaciones asociadas*



*Figura II-2 Imágenes histológicas de toxicidad hepática. (A):* Parénquima hepático normal: placas hepáticas compactas y hepatocitos con un citoplasma granular fino. *(B):* Resección hepática tras administración de FOLFOX: el corte muestra una vaga nodularidad y el parénquima es anormalmente amarillo. *(C):* A bajo aumento, se observa una esteatosis difusa del parénquima. *(D):* A gran aumento, esteatosis macrovesicular. Las placas hepáticas están levemente dañadas y los hepatocitos se encuentran distendidos por grandes gotas de grasa. *(E):* Parénquima hepático con nodularidad y congestión sinusoidal centrolubular característica de la hepatotoxicidad por oxaliplatino. *(F):* A gran aumento, dilatación sinusoidal afectando a la región hepática centrolobular.

### 2.3.1.1 Síndrome de Obstrucción Sinusoidal (SOS):

El SOS se caracteriza por la pérdida de integridad de la pared sinusoidal produciendo una obstrucción congestiva del sinusoides. En fases más avanzadas puede llevar a fibrosis perisinusoidal, obstrucción fibrótica de las venas centrolobulillares e hiperplasia nodular regenerativa (HNR) o peliosis (96). A nivel fisiopatológico, se produce una despolimerización de la F-actina de las células endoteliales de los sinusoides y una activación de metaloproteasas que desencadena una situación de estrés oxidativo. Las células de la pared de los sinusoides se desprenden y penetran en la circulación (figura II-3), embolizando y obstruyendo el flujo sanguíneo sinusoidal.

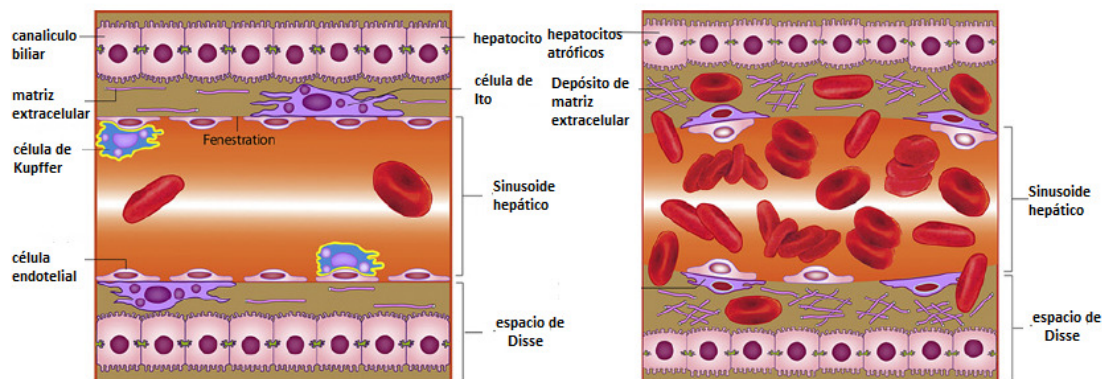


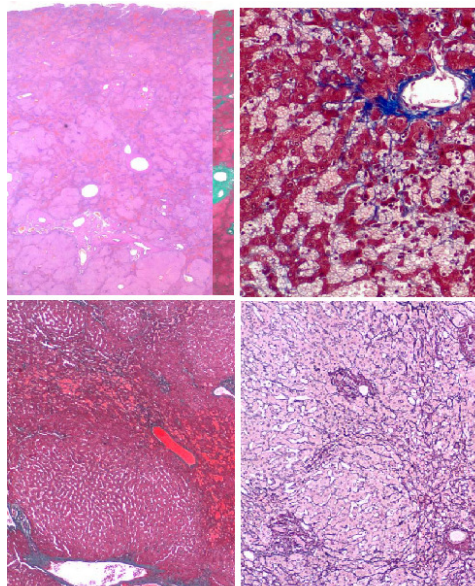
Figura II-3. Fisiopatología SOS (96)

El hígado con SOS severo adquiere un aspecto típico azulado. El sinusoides es el principal vaso hepático involucrado en el intercambio transvascular entre

la sangre y el parénquima. Aporta oxígeno y nutrientes a las células, sirviendo también de barrera para los leucocitos y la inflamación hepática. Además, es responsable de aclarar las toxinas y cuerpos extraños del torrente sanguíneo. En consecuencia, un daño a este nivel supone una pérdida de dichas funciones.

Las lesiones histológicas del SOS se agrupan según la clasificación de Rubbia-Brandt (96) según el grado de dilatación sinusoidal, la presencia de hiperplasia nodular regenerativa (HNR) y de fibrosis perisinusoidal o central. La dilatación sinusoidal se clasifica en grado 0 (ausente), grado 1 o leve (afecta a 1/3 del lóbulo), grado 2 o moderado (afecta a 2/3) y grado 3 o severo (afecta a todo el lóbulo o existe congestión). La fibrosis perisinusoidal o central se clasifica en grado 0 si está ausente, grado 1 o leve (<50% de venas y sinusoides) y grado 2 o moderado (afecta a > 50%). La HNR es de grado 0 cuando no existe, grado 1 o leve si es focal y evidenciada con reticulina pero no hematoxilina/eosina, grado 2 o moderada si se evidencia con ambas técnicas y grado 3 o severa si es difusa.

Es importante destacar, que aunque los tres cambios estructurales anatomopatológicos forman parte del daño sinusoidal, para definir el Síndrome de Obstrucción Sinusoidal de forma estricta, es necesario que exista conjuntamente la dilatación sinusoidal en cualquier grado más fibrosis y/o HNR.



*Figura II-4. Imágenes anatomopatológicas de SOS*



El SOS se conocía inicialmente como enfermedad veno-oclusiva. La enfermedad veno-oclusiva es una conocida complicación de la quimioterapia a altas dosis utilizada en el trasplante de células madre. Puede conllevar hipertensión portal, ascitis, hiperbilirrubinemia y en casos severos, fallo hepático.

En los últimos años, ha sido descrito en series de pacientes después de recibir tratamiento con oxaliplatino (88, 90, 91, 93-95, 97-99). La primera publicación al respecto fue de Rubbia-Brandt et al. Mostraron la presencia de SOS en 44 (51%) de 87 muestras hepáticas de pacientes que habían recibido quimioterapia preoperatoria, el 77% de ellos recibieron oxaliplatino (88). Ninguno de estos cambios se observó en los pacientes que no habían recibido quimioterapia preoperatoria. Además, estos cambios fueron oxaliplatin-específicos, ya que las muestras hepáticas de pacientes que recibieron otras líneas como irinotecan o fluorouracilo demostraron tasas de daños sinusoidal significativamente inferiores. En este estudio se vió también que las lesiones sinusoidales persistían varios meses después de la finalización de la quimioterapia. Los hallazgos histopatológicos sugieren que la fibrosis persiste hasta un período prolongado posterior (> 49 meses en los pacientes estudiados), pudiendo progresar y alcanzar un extensión importante, especialmente en aquellos pacientes que han recibido varios ciclos de quimioterapia.

Por otro lado, la hiperplasia nodular regenerativa (también denominada hipertensión portal no cirrótica idiopática) se ha descrito en series de casos clínicos de

pacientes con metástasis hepáticas de CCR tratados con FOLFOX (92, 100).

#### *2.3.1.2 Enfermedad hepática grasa no alcohólica*

Mientras que el SOS afecta al endotelio del sinusoides hepático, la esteatosis y esteatohepatitis interfieren directamente en la función del hepatocito. La esteatosis y la esteatohepatitis se incluyen dentro de la Enfermedad Hepática Grasa no Alcohólica (EHGNA o NAFLD por sus siglas en inglés) (101). La esteatosis se considera una etapa temprana de la EHGNA. A nivel fisiopatológico, se produce una acumulación de lípidos dentro del hepatocito (102). Sin embargo, no está claro el mecanismo que conduce a este proceso. El hígado es un lugar importante de producción de lipoproteínas (como la lipoproteína de baja densidad (LDL)), además de un almacén de glucógeno. La falta de regulación de cualquiera de estos procesos podría conducir a la acumulación de lípidos. Otros posibles mecanismos incluyen la interrupción de la función de la mitocondria, que conduciría a un aumento de la oxidación de las proteínas y el depósito de lípidos.

En estadios más avanzados de la enfermedad, la esteatosis se acompaña de una respuesta inflamatoria. Esta inflamación conduce a la fibrosis y se denomina esteatohepatitis, produciendo daños significativos de la función hepática. La esteatohepatitis no alcohólica (EHNA o NASH por sus siglas en inglés) ha sido definida previamente en pacientes con obesidad y diabetes. El curso clínico de los pacientes con EHNA es muy variable. Entre el 9%-20% de los pacientes con EHNA desarrollará cirrosis en un período de 10 años (103-105).

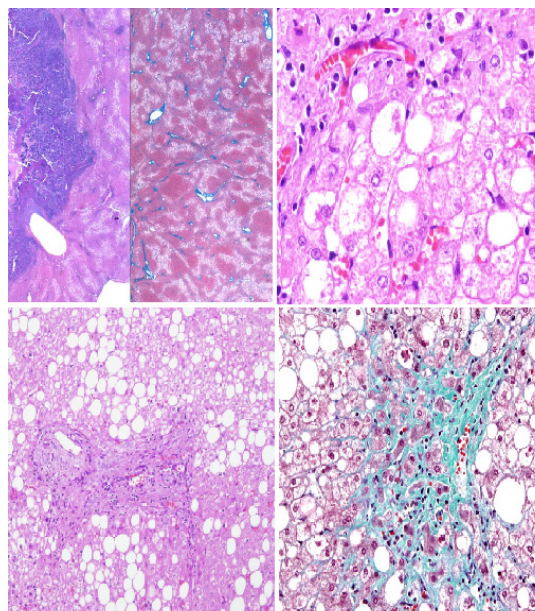
Una de las dificultades a la hora de analizar la esteatosis y esteatohepatitis es que son condiciones muy prevalentes (104), dada su relación con la obesidad como ha sido comentado anteriormente.

Además, aunque se acepta que la esteatohepatitis es parte de la EHGNA, para los patólogos en ocasiones es difícil de diferenciar una esteatosis con inflamación del parénquima hepático de una esteatohepatitis. Por ello Kleiner y Brunt (106) propusieron un sistema de gradación (*NAS: Non Alcoholic fatty liver disease activity Score*) para determinar la gravedad de la esteatohepatitis basándose en la extensión de la esteatosis, la inflamación lobular y el balonamiento hepatocelular.

Gomez Dorronsoro et al. (107) clasifican la esteatosis en función del porcentaje de hepatocitos afectados y se cataloga como grado 0 (ausente), grado 1 (leve 0-33%), grado 2 (moderada 33-66%) y grado 3 (severa > 66%). La esteatohepatitis, es decir, el grado de actividad periportal se clasifica según los criterios establecidos por Brunt (106) y que se muestran en la tabla II-6.

Grado	Balonamiento	Inflamación lobular	Inflamación portal
<b>Grado 1 (leve)</b>	Ocasional en zona 3	Polimorfonucleares y mononucleares Leve y difusa	Ausente o leve
<b>Grado 2 (moderado)</b>	Obvios en zona 3	Polimorfonucleares asociados a balonamiento $\pm$ mononucleares	Ausente, leve o moderada
<b>Grado 3 (severo)</b>	Marcado en zona 3	Polimorfonucleares concentrados en las áreas de mayor balonamiento. Mayor inflamación que en grado 2	Leve o moderada pero no severa

*Tabla II-6. Criterios de Brunt para esteatohepatitis*



*Figura II-5. Imágenes anatomopatológicas de EHGNA*

La esteatosis y esteatohepatitis se ha asociado recientemente al tratamiento quimioterápico con Irinotecán. Un estudio comparó los resultados de metastasectomía hepática en 325 pacientes con esteatosis y 160 pacientes sin esteatosis (87). De los pacientes con hígados marcadamente esteatósicos, el 66 % había recibido quimioterapia preoperatoria con una fluoropirimidina, leucovorina (LV) y / o irinotecán. Aunque la mortalidad no fue significativamente peor en pacientes con esteatohepatitis en comparación con hígados sanos, sí se relacionó la esteatosis como un predictor independiente de complicaciones infecciosas perioperatorias.

Por otro lado, la esteatohepatitis se ha observado con mayor frecuencia después de la quimioterapia en pacientes con un índice de masa corporal más alto (89)(97).

### *2.3.2 Consecuencias de la toxicidad hepática por quimioterapia en el pronóstico de los pacientes con metástasis hepáticas de CCR*

Varios trabajos han relacionado las lesiones hepáticas producidas por quimioterapia con un riesgo aumentado de morbilidad y mortalidad perioperatoria (90, 97, 108, 109).

En 2006, Vauthey et al. publican un estudio que muestra que los pacientes con esteatohepatitis tuvieron una tasa de mortalidad significativamente mayor a 90 días, en comparación con aquellos pacientes sin esteatohepatitis (15 vs 2%, respectivamente) (90). A partir de este momento, comienza a cobrar creciente interés el estudio anatomopatológico del hígado sano y su relación con un posible riesgo aumentado de

complicaciones postquirúrgicas.

Así, recientes investigaciones de otros trabajos han sugerido que el riesgo depende de la duración y / o el momento de la administración de la quimioterapia (110, 111). Por ejemplo, un estudio publicado en 2007, evidencia una mayor tasa de complicaciones postoperatorias, de reintervención y de estancia hospitalaria en aquellos pacientes que recibieron > de 12 semanas de quimioterapia, y en aquellos en los que hubo un intervalo menor a 4 semanas entre el fin de la quimioterapia y la cirugía de las metástasis (110). En esta misma línea, Ribero et al. concluyen que se debe limitar a cuatro, el número de ciclos de quimioterapia preoperatoria (16 semanas), ya que un número mayor de ciclos aumenta el riesgo de lesión hepática asociada a la quimioterapia y la tasa de complicaciones postquirúrgicas, sin mejorar la respuesta patológica (111).

Sin embargo, los conocimientos son aún muy limitados. Uno de los esfuerzos principales de estudios presentes y futuros, va en la línea de estudiar qué factores conducen al daño hepático y cómo puede afectar cada paciente en concreto. Las conclusiones de estas nuevas líneas de trabajo supondrán un avance esperanzador en el tratamiento individualizado del paciente con metástasis hepáticas de CCR.

## 2.4 Marcadores de daño hepático

Como se ha comentado en el apartado anterior, la existencia de trabajos que han relacionado un aumento de la morbilidad con la toxicidad hepática por quimioterapia, ha hecho valorar la necesidad de estudios fiables para diagnosticar *CALI*, y con ello permitir una adecuada selección de pacientes, candidatos a resección hepática. Además, podría contribuir a decidir el momento idóneo para realizar la cirugía de las metástasis hepáticas o a valorar cómo de agresiva debe ser la resección hepática, teniendo en cuenta que los daños estructurales producidos pueden conllevar una insuficiencia hepática postoperatoria. Sin embargo, la falta de herramientas diagnósticas específicas, hace que la detección a día de hoy siga siendo un reto.

En este sentido, es fundamental realizar un estudio completo preoperatorio que incluya pruebas de imagen, estudio sanguíneo del perfil hepático así como tests específicos de reserva funcional hepática que se han desarrollado en los últimos años, como son el verde de indocianina, MEGX test o LiMAX test (112-115).

Además, el papel de la farmacogenómica está desempeñando un papel importante en la actualidad. Por ejemplo, se ha demostrado que los pacientes con mutación en el gen UGT1A1 tienen mayor riesgo de hepatotoxicidad con irinotecán. De forma similar, la toxicidad por oxaliplatino se ha relacionado con mutaciones en genes que reparan el daño del DNA.

Recientes estudios han identificado algunos factores de riesgo de complicaciones postoperatorias en la cirugía de las metástasis hepáticas de CCR, como valores alterados de gamma-glutamyltransferasa preoperatorios, la edad, el sexo femenino, la retención de verde de indocianina, el número de ciclos de quimioterapia y un intervalo corto de tiempo entre la quimioterapia y la cirugía (90, 108, 116-118). Un estudio reciente sugiere que el recuento plaquetario preoperatorio ( $<167.000$ ), y la relación entre AST y las plaquetas (índice APRI) podría ser un índice no invasivo que prediga altos grados de SOS (119).

En esta línea, algunos artículos actuales sugieren que, el incremento del volumen esplénico tras recibir tratamiento quimioterápico neoadyuvante a la cirugía de las metástasis hepáticas, es un biomarcador sencillo y novedoso para predecir el daño hepático producido y su implicación en las complicaciones postoperatorias (112, 120-122). Los estudios publicados, se basan en la teoría de que el daño hepático producido por la quimioterapia, resulta en una situación de hipertensión portal (HTP) que lleva de forma secundaria a un crecimiento del tamaño del bazo o esplenomegalia. La medición del volumen del bazo, sería por tanto, un procedimiento fácil y no invasivo para correlacionar *CALI*.

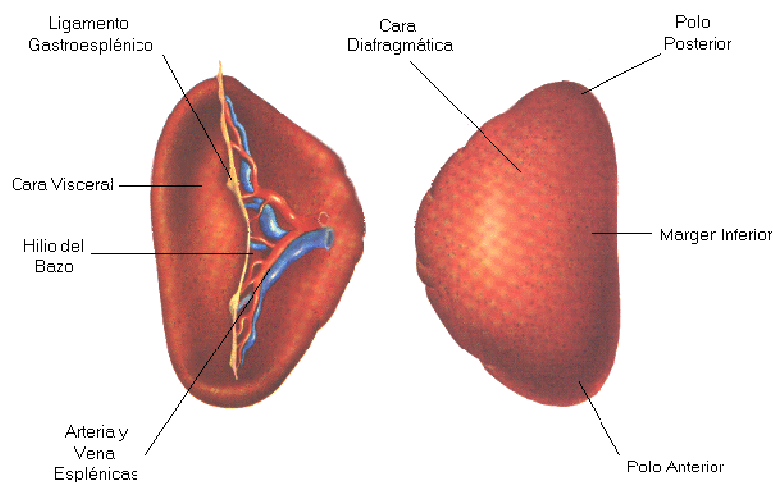


## 2.5. El bazo

### 2.5.1 Anatomía y fisiología

El bazo es el órgano reticuloendotelial más grande. Está formado por tejido vascular y linfoide derivado del mesodermo primitivo, y está rodeado por una cápsula delgada. El bazo se encuentra debajo de las novenas, décima y undécima costillas izquierdas, mide de 7 a 11 cm de longitud y pesa un promedio de 150 g, aunque el peso normal oscila entre 70 y 300 g (123) (figura II-6).

A la exploración física, es palpable por debajo del margen costal izquierdo cuando su tamaño se duplica. El bazo recibe al menos el 5% del gasto cardiaco y contiene 20 a 40 mL de sangre.



*Figura II-6. Anatomía del bazo*

Es el órgano linfático principal del organismo y además de participar en la respuesta inmune primaria, tiene otras funciones, entre las que destaca ser un filtro de la sangre para retirar de la circulación a los erocitos (eritrocitos senescentes) así como a otras células sanguíneas unidas a anticuerpos. Además, en casos de esplenomegalia, actúa como secuestro de plaquetas, dando lugar a cuadros de trombocitopenia.

#### *2.5.2 Vascularización:*

La arteria esplénica suministra sangre al bazo. Proviene del tronco celíaco y alcanza el hilio del bazo pasando por el ligamento esplenorrenal. Se divide en múltiples ramas en el hilio. Además, la arteria esplénica también da ramas al páncreas, 5-7 ramas gástricas (los vasos cortos), y la arteria gastroepiploica izquierda.

La vena esplénica proporciona el drenaje venoso principal del bazo. Se une a la vena mesentérica superior detrás del cuello del páncreas para formar la vena porta. Las vena gástrica, gastroepiplóicas izquierdas, pancreáticas y mesentéricas inferiores son sus afluentes.

#### *2.5.3 Estudio mediante pruebas de imagen:*

Existen varias pruebas para el estudio de la anatomía y patología esplénica. Entre ellas, la ecografía es no invasiva, rápida y rentable, pudiéndose completar con estudio doppler para la evaluación del flujo vascular. La tomografía computarizada (TC) es más precisa para analizar la anatomía, volumen, lesiones y algunos aspectos de la función esplénica (124) (figura II-7).



*Figura II-7. Imagen del bazo en fase arterial, venosa y basal en TC*

#### *2.5.4 Esplenomegalia:*

La esplenomegalia se define como un incremento del tamaño de bazo por encima de sus dimensiones normales. Por orden de frecuencia, las principales causas de esplenomegalia son la HTP por enfermedad hepática crónica, linfomas, leucemias y neoplasias mieloproliferativas, infecciones, congestión o inflamación y la trombosis de la vena esplénica.

Hay que recordar que el hígado entre sus múltiples funciones, también es un reservorio de sangre. Cuando se produce una situación de daño hepático, se pierde esa función y la sangre se desvía (fuga) hacia el bazo y otros sitios, aumentando la presión en el territorio esplácnico. Este mecanismo da lugar a una esplenomegalia congestiva.

Este es el mecanismo fisiopatológico que ocurre en los casos de daño hepático producido por agentes quimioterápicos. Como resultado, se produce la denominada hipertensión portal no cirrótica y que desemboca en esplenomegalia (125).

### *2.5.5 Fisiopatología de la hipertensión portal*

La HTP se desarrolla cuando existe una resistencia al flujo sanguíneo portal y se ve agravada por un incremento del flujo a través de colaterales (126). Se define por una presión portal superior a 5 mm Hg. Sin embargo, se requieren típicamente presiones más altas (8 a 10 mm Hg) para comenzar a estimular el desarrollo de colaterales portosistémicas. Los vasos colaterales generalmente se desarrollan en aquellos puntos de cercanía entre las circulaciones venosa portal y sistémica. La red colateral que se produce a través de las venas coronarias gástricas y vasos cortos, son las clínicamente más relevantes, ya que dan lugar a la formación de varices esofagogástricas. Sin embargo, otros sitios incluyen una vena umbilical recanalizada desde la vena porta izquierda hasta el sistema venoso epigástrico (“caput medusae”), los vasos colaterales retroperitoneales y el plexo venoso hemorroidal. Además de los vasos colaterales extrahepáticos, una fracción significativa del flujo venoso portal pasa a través de shunts intrahepáticos anatómicos y fisiológicos (por ejemplo, capilarización de los sinusoides hepáticos). Así, a medida que la perfusión portal hepática disminuye, el flujo arterial hepático generalmente aumenta (respuesta del tampón) (127).

La causa más frecuente de HTP en occidente es la cirrosis (128), pero puede producirse en ausencia de cirrosis. Esta entidad se denomina HPT no cirrótica y ocurre en menos del 10% de los casos.

Existen dos causas que aumentan la resistencia vascular al flujo, y son los cambios estructurales y los dinámicos (126). Los cambios estructurales se producen

cuando hay una alteración de la microcirculación hepática por fibrosis, nódulos, angiogénesis u oclusión vascular. Son los daños producidos por los fármacos quimioterápicos. Los cambios dinámicos ocurren por una contracción activa de la células hepáticas y miofibroblastos que rodean a los sinusoides hepáticos, mediando por un incremento de factores vasoconstrictores (ej endotelinas, angiotensina II, norepinefrina o tromboxano) y un descenso de vasodilatadores endoteliales (ej óxido nítrico).

#### *2.5.5.1 Clasificación*

Según su localización, la HTP puede ser prehepática, intrahepática o posthepática:

##### *a) Prehepática:*

La causa más común de HTP prehepática es la trombosis de la vena porta. Cuando la vena porta se trombosa en ausencia de enfermedad hepática, se produce una transformación cavernomatosa de la vena porta. La trombosis aislada de la vena esplénica (hipertensión portal izquierda) suele ser secundaria a la inflamación o neoplasia pancreática.

##### *b) Intrahepática:*

Se clasifica a su vez en presinusoidal, sinusoidal o postsinusoidal. Es frecuente que se involucren varios de estos niveles al mismo tiempo. La causa más común de la hipertensión intra-hepática presinusoidal es la esquistosomiasis. Por el contrario, la cirrosis alcohólica, es la causa más común de hipertensión portal a nivel sinusoidal (secundaria al depósito de colágeno en el espacio de Disse) y postsinusoidal (secundaria

a nódulos de regeneración en las pequeñas venas hepáticas). A nivel intrahepático se producen los daños estructurales por quimioterapia, bien por un mecanismo de fibrosis o por la oclusión sinusoidal característica de SOS (88, 91, 94, 95).

c) Posthepática:

Las causas posthepáticas o postsinusoidales de hipertensión portal son raras. Incluyen el síndrome de Budd-Chiari (trombosis de la vena hepática), la pericarditis constrictiva y la insuficiencia cardíaca.

#### *2.5.5.2 Diagnóstico de la hipertensión portal*

La HTP es típicamente asintomática hasta que se existen complicaciones asociadas. Se puede sospechar por los hallazgos de la exploración física, de los análisis de laboratorio y del estudio ultrasonográfico. La prueba definitiva es la determinación de la presión portal.

La presencia de signos de HTP debe hacer sospechar la presencia de un daño hepático subyacente. Entre ellos, los signos clínicos de sospecha de HTP incluyen la presencia de esplenomegalia, circulación colateral abdominal y ascitis. Como se ha comentado previamente, el aumento de la presión a nivel del eje venoso portal incrementa la presión en la vena esplénica, condiciona un éstasis venoso y secuencialmente una congestión pasiva esplénica, que puede llevar a un hiperesplenismo. Pueden desarrollarse otros síntomas en relación con la causa inicial (ej: ictericia, arañas vasculares, ginecomastia, eritema palmar o hipertrofia parotídea en

relación con cirrosis).

El *gold standard* para diagnosticar la HTP es a través de la medición de la presión portal (128, 129). La determinación de la presión portal es el parámetro hemodinámico más importante en la evaluación de un paciente con hipertensión portal. La presión portal se expresa en términos de gradiente de presión entre la vena porta y la vena cava inferior (el denominado gradiente de presión portal [GPP] o de perfusión hepático). Un GPP normal oscila entre 1-5 mm Hg. Se denomina HPT cuando es > 5 mmHg, y se hace clínicamente significativa cuando supera los 10 mm Hg. Con GPP mayor de 12 mm Hg comienza el riesgo para sangrado de varices y desarrollo de ascitis. Sin embargo, la medición directa de la presión portal requiere procedimientos invasivos, por lo que de entrada se pueden utilizar otros parámetros para su diagnóstico.

En cuanto a los datos de laboratorio, los pacientes con hipertensión portal presentan leucotrombocitopenia. En los pacientes con cirrosis, la cifra de plaquetas se ha correlacionado de forma independiente con la presencia de varices esofágicas en varios estudios pero con diferentes puntos de corte (130). Más recientemente, se ha sugerido que una relación entre la cifra de plaquetas y un aumento del diámetro del bazo tendría un valor predictivo positivo del 100% para la presencia de varices esofágicas (131). En los pacientes con cirrosis, el grado de insuficiencia hepatocelular, indicado por la clasificación de Child-Pugh, o por valores reducidos de albúmina, alargamiento del tiempo de protrombina y valores elevados de bilirrubina, se correlacionan con el grado de hipertensión portal (132) y con la presencia de varices esofágicas.

En relación a las técnicas de imagen, la ultrasonografía (US), dada su seguridad y alta rentabilidad, es la técnica de imagen más utilizada en la evaluación inicial de un paciente con hipertensión portal (130). En ella se pueden detectar signos altamente sugestivos de la existencia de hipertensión portal, como una vena porta dilatada ( $> 12$  mm), presencia de colaterales portosistémicas y/o esplenomegalia. Diferentes estudios han sugerido varios parámetros de la US-Doppler como factores predictivos de hipertensión portal y de varices esofágicas: diámetro longitudinal del bazo, aumento en el índice de congestión portal, alteración en el patrón de flujo de las venas hepáticas, etc. (133). No obstante, ni una US totalmente normal descarta completamente la presencia de hipertensión portal, ni estas alteraciones permiten graduar la gravedad de la enfermedad. Otras técnicas de imagen, como la angiografía, la tomografía computarizada (TC) helicoidal o la resonancia magnética (RM), también son muy útiles para el estudio de la permeabilidad del eje esplenoportal así como para determinar el volumen esplénico como signo de HTP.

La elastografía de tránsito (FibroScan®) es un método recientemente desarrollado que permitiría evaluar de forma no invasiva el grado de fibrosis hepática (134). Dado que la fibrosis es un factor fundamental en el desarrollo de la hipertensión portal, la medida de la rigidez hepática se postuló como un posible método para evaluar el grado de hipertensión portal. Por otro lado, la endoscopia es el mejor método para determinar la presencia de varices esofagogástricas, que confirmaría la existencia de hipertensión portal en casos avanzados (135).



#### *2.5.6 El bazo como biomarcador de daño hepático*

La relación entre la toxicidad hepática producida por quimioterapia y la hipertensión portal es un hecho conocido. Así, aunque el fallo hepático secundario a terapias sistémicas ha sido descrito de forma excepcional (136-138), sí hay publicados casos que vinculan esta toxicidad con secuelas de la hipertensión portal, como la ascitis o el sangrado por varices esofágicas (138-141). En estos casos, también se ha visto un incremento del volumen esplénico asociado a una elevación de las presiones portales (139, 141). Por otro lado, la presencia de lesiones hepáticas histológicas secundarias a determinados fármacos quimioterápicos, se ha correlacionado con un incremento de la morbilidad asociada a la cirugía de las metástasis hepáticas.

A raíz de estos hallazgos, algunos estudios actuales reportan el valor de la esplenomegalia y sugieren que la monitorización del volumen del bazo debería considerarse como biomarcador de riesgo quirúrgico (112, 121, 122).

### III. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

### **3.1 Hipótesis**

En los pacientes con metástasis hepáticas de cáncer de colon tratados con quimioterapia, el crecimiento del volumen esplénico es un marcador de riesgo de daño hepático y se relaciona con la morbilidad postoperatoria.

### **3.2 Objetivos**

1. Analizar la relación entre los cambios de volumen esplénico tras quimioterapia y el daño hepático en los pacientes intervenidos de metástasis hepáticas de CCR.
2. Analizar la relación entre los cambios de volumen esplénico tras quimioterapia y las complicaciones postoperatorias en los pacientes intervenidos de metástasis hepáticas de CCR.
3. Analizar la relación entre los cambios de volumen esplénico y la supervivencia global.
4. Realizar un análisis descriptivo de nuestra serie, incluyendo las características demográficas, el estudio del tumor primario y de las metástasis hepáticas así como de los resultados obtenidos tras la cirugía.

## IV. MATERIAL Y

## MÉTODO

#### **4.1 Diseño del estudio**

Se incluyen de forma consecutiva los pacientes intervenidos por metástasis hepáticas de CCR en la unidad de Cirugía Hepatobiliopancreática del Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo del Hospital Universitario Clínico San Carlos de Madrid, en el período de tiempo comprendido entre 2009 y 2014.

La inclusión de los datos se lleva a cabo de forma prospectiva durante los 5 años. Los datos de seguimiento han sido consecutivamente actualizados hasta Diciembre 2016.

Se realiza un análisis retrospectivo de la base de datos prospectiva.

El estudio ha sido aprobado previamente por el Comité de Ética del Hospital Clínico San Carlos.

#### **4.2 Pacientes estudiados y método**

La muestra la constituyen un total de 65 pacientes.

El plan de tratamiento oncológico de los pacientes se decide en el comité multidisciplinar integrado por expertos en patología hepatobiliopancreática del hospital y que incluye al equipo de radiología, medicina nuclear, cirugía general, anatomía patológica, oncología médica y oncología radioterápica.

Preoperatoriamente se analiza la historia clínica completa, la función hepática mediante análisis sanguíneo y estudio de pruebas de imagen con tomografía axial computarizada multicorte toraco-abdominal. Se completa con resonancia magnética hepática y tomografía con emisión de positrones en casos seleccionados.

La intervención quirúrgica y el manejo postoperatorio se ha realizado en todos los casos por el mismo grupo, el Servicio de Cirugía Hepatobiliopancreática del hospital. En caso de resecciones múltiples sólo se analiza la primera resección hepática.

Para el análisis anatomopatológico, se han revisado todas las muestras de hígado sano, por los mismos patólogos integrantes del comité multidisciplinar de patología hepatobiliopancreática. Este estudio ha sido ciego para las variables clínicas, línea de quimioterapia administrada y evolución de los pacientes. Las piezas quirúrgicas son fijadas en formaldehído al 10% v/v al menos 24 horas. Posteriormente las muestras son evaluadas macroscópicamente para determinar el área de tejido que se seleccionará para estudio. Se realizan secciones entre 3mm y 5mm de manera representativa, que incluyan al menos una sección completa de la lesión. Se incluye un bloque para inclusión en parafina por cada centímetro de la pieza. Se procesa el tejido en un procesador automático de tejidos que sirve para la fijación, deshidratación, purificación y finalmente la infiltración, mediante parafina líquida de las muestras histológicas. Posteriormente se realizan cortes histológicos a 3 micras con un microtomo manual y se procede a la tinción con hematoxilina-eosina. De las secciones de hígado no tumoral se realizan técnicas especiales de tricrómico de Masson, fibras de reticulina y ácido peryódico de Shiff. La evaluación de los cortes se realiza mediante el microscopio óptico con los aumentos habituales (5x, 10x, 40x).

En cuanto al análisis radiológico, se ha llevado a cabo por el equipo de radiólogos del comité, de forma ciega para las variables clínicas, línea de quimioterapia

administrada y evolución de los pacientes. Se ha utilizado Philips Brilliance CT64, General Electric Optima CT 660 y el programa informático Philips IntelliSpace Portal CT LiverAnalysis para la medición de los volúmenes esplénicos.

Se han seleccionado 4 estudios de tomografía computarizada (TC) de cada paciente, correspondientes al TC de diagnóstico de las metástasis, al último TC preoperatorio antes de la cirugía de las metástasis, al TC realizado al mes de la cirugía y por último al de los 6 meses.

#### **4.3 Recogida de datos**

Los datos han sido recogidos en una base de datos de Microsoft Access 2.000, creada para dicho fin. Se han introducido los datos directamente en un formulario a partir de la documentación contenida en la historia clínica.

Se recogen las siguientes variables:

a) Demográficas:

- Edad
- Sexo
- Talla (m<sup>2</sup>)
- Peso (kg)
- Índice de masa corporal (kg/m<sup>2</sup>)
- Comorbilidades asociadas

b) Del tumor primario:

- Estadio tumoral al diagnóstico según la clasificación TNM del American Joint Committee on Cancer (AJCC) de 2016 (Tabla IV-1)
- Localización del tumor primario: colon derecho, izquierdo, sigma o recto
- Valores analíticos sanguíneos y de marcadores tumorales al diagnóstico: hemograma, coagulación, perfil hepático, antígeno carcinoembrionario (CEA) y Ca 19.9
- Análisis de anatomía patológica
- Grado de diferenciación histológico (poco/moderado/bien diferenciado)
- Análisis KRAS (nativo o wild-type/mutado)



<b>Tumor Primario (T)</b>
Tx No se puede evaluar el tumor primario
T0 No hay evidencia de tumor primario
T1 Tumor invade la submucosa
T2 Tumor invade la muscular propia
T3 Tumor invade a través de la muscular propia hasta los tejidos pericolo-rectales
T4a Tumor penetra el peritoneo visceral
T4b Tumor invade directamente o está adheridos a otros órganos o estructuras
<b>Ganglios Linfáticos (N)</b>
NX No se pueden evaluar los ganglios linfáticos
N0 No hay evidencia de metástasis en ganglios linfáticos
N1 Metástasis en 1-3 ganglios regionales
N1a Metástasis en 1 ganglios regional
N1b Metástasis en 2-3 ganglios regionales
N1c Depósitos del tumor en la subserosa, mesenterio, o tejido pericolo-rectal no peritonealizado sin metástasis en ganglios linfáticos regionales
N2 Metástasis en 4 o más ganglios regionales
N2a Metástasis en 4-6 ganglios regionales
N2b Metástasis en 7 o más ganglios regionales
<b>Metástasis a distancia (M)</b>
M0 No metástasis a distancia
M1 Metástasis a distancia
M1a Metástasis localizadas en un órgano (ej: hígado, pulmón, ovario, ganglio no regional)
M1b Metástasis en más de un órgano o peritoneo

*Tabla IV-1. 8ª Edición de la Clasificación TNM de cáncer de colon según  
el American Joint Committee on Cancer (AJCC)  
actualizado en 2016*

c) De las metástasis hepáticas:

- Fecha del diagnóstico
- Tipo de metástasis: metacrónicas/sincrónicas
- Número de metástasis

- Localización de las metástasis: unilobulares/bilobulares
- Tamaño de las metástasis (mm)
- Presencia de enfermedad extrahepática al diagnóstico
- Valores analíticos sanguíneos y marcadores tumorales al diagnóstico: hemograma, coagulación, perfil hepático, antígeno carcinoembrionario (CEA) y Ca 19.9
- Régimen de quimioterapia neoadyuvante: fármaco administrado, número de ciclos y duración de la terapia en meses.
- Embolización portal preoperatoria
- Fecha de intervención
- Tipo de resección: clasificada en limitada o metastasectomía, hepatectomía menor incluyendo segmentectomías y hepatectomía mayor incluyendo hepatectomía derecha, izquierda y trisegmentectomías.
- Análisis de anatomía patológica del hígado sano:
  - a) Grados de esteatosis, actividad y fibrosis periportal:
    - Esteatosis: se define como porcentaje de hepatocitos afectados y se clasifica como grado 0 (ausente), grado 1 (leve 0-33%), grado 2 (moderada 33-66%) y grado 3 (severa > 66%).
    - Esteatohepatitis o grado de actividad periportal: se clasifica según los criterios establecidos por Brunt (106) y que se muestran en la tabla IV-2.

b) Hiperplasia nodular regenerativa (HNR), dilatación sinusoidal, fibrosis perisinusoidal y síndrome de obstrucción sinusoidal (SOS).

- Dilatación sinusoidal: se clasifica en grado 0 (ausente), grado 1 o leve (afecta a 1/3 del lóbulo), grado 2 o moderado (afecta a 2/3 del lóbulo) y grado 3 o severo (afecta a todo el lóbulo o existe congestión).
- Fibrosis perisinusoidal o central: se clasifica en grado 0 si está ausente, grado 1 o leve (<50% de venas y sinusoides) y grado 2 o moderado (afecta a > 50%).
- HNR: de grado 0 cuando no existe, grado 1 o leve si es focal evidenciada con reticulina pero no hematoxilina/eosina, grado 2 o moderada si se evidencia con ambas técnicas y grado 3 o severa si es difusa.

Grado	Balonamiento	Inflamación lobular	Inflamación portal
<b>Grado 1 (leve)</b>	Ocasional en zona 3	Polimorfonucleares y mononucleares Leve y difusa	Ausente o leve
<b>Grado 2 (moderado)</b>	Obvios en zona 3	Polimorfonucleares asociados a balonamiento ± mononucleares	Ausente, leve o moderada
<b>Grado 3 (severo)</b>	Marcado en zona 3	Polimorfonucleares concentrados en las áreas de mayor balonamiento. Mayor inflamación que en grado 2	Leve o moderada pero no severa

*Tabla IV-2. Criterios de Brunt para esteatohepatitis*

- Complicaciones postoperatorias: tipos y clasificación según grados de Clavien-Dindo (142) y que se exponen en la siguiente tabla IV-3
- Valores analíticos sanguíneos al alta: hemograma, coagulación, perfil hepático.
- Tiempo de estancia de ingreso de la cirugía (días)
- Régimen de quimioterapia adyuvante: fármaco administrado, número de ciclos y duración de la terapia en meses
- Situación actual: progresión/no evidencia de recidiva
- Fecha de último contacto
- Fecha de éxitus

Grado	Definición
<b>I</b>	Cualquier desviación del curso postoperatorio normal que no requiera tratamiento farmacológico, endoscópico, quirúrgico o de radiología intervencionista. Se permite aplicación de tratamientos farmacológicos como antieméticos, antipiréticos, analgésicos, soluciones electrolíticas y fisioterapia. Incluye infección superficial del sitio operatorio tratado en la cama del paciente.
<b>II</b>	Se requiere tratamiento farmacológico con tratamientos diferentes a los anteriores. Incluye transfusión de hemoderivados y nutrición parenteral total.
<b>III</b>	Requiere intervención quirúrgica, radioscópica o radiológica.
<b>IV</b>	Complicación de amenaza la vida y que requiere tratamiento en unidad de cuidados intermedios o intensivos.
<b>V</b>	Muerte del paciente

*Tabla IV-3. Clasificación de las complicaciones postoperatorias según Clavien-Dindo*

d) De volúmenes esplénicos

- Volumen esplénico al diagnóstico de las metástasis hepáticas (cc)
- Volumen esplénico previo a la cirugía de las metástasis hepáticas (cc)
- Volumen esplénico al mes de la cirugía de metástasis hepáticas (cc)
- Volumen esplénico a los 6 meses de la cirugía de metástasis hepáticas (cc)

#### **4.4 Análisis estadístico**

En el análisis estadístico descriptivo se ha utilizado, para describir variables cuantitativas la media y la desviación típica en el caso de variables con distribución normal, y la mediana y el rango intercuartílico en el caso contrario. Para describir variables cualitativas se ha usado la frecuencia y el porcentaje.

En el análisis comparativo, en el caso de una variable cuantitativa con una variable cualitativa se ha utilizado el test de Student si la primera se distribuyese según una normal, en caso contrario se ha usado el test no paramétrico de Mann-Whitney. Para comparar dos variables cualitativas se ha usado el test Chi cuadrado.

Se considera estadísticamente significativa una  $p < 0.05$ .

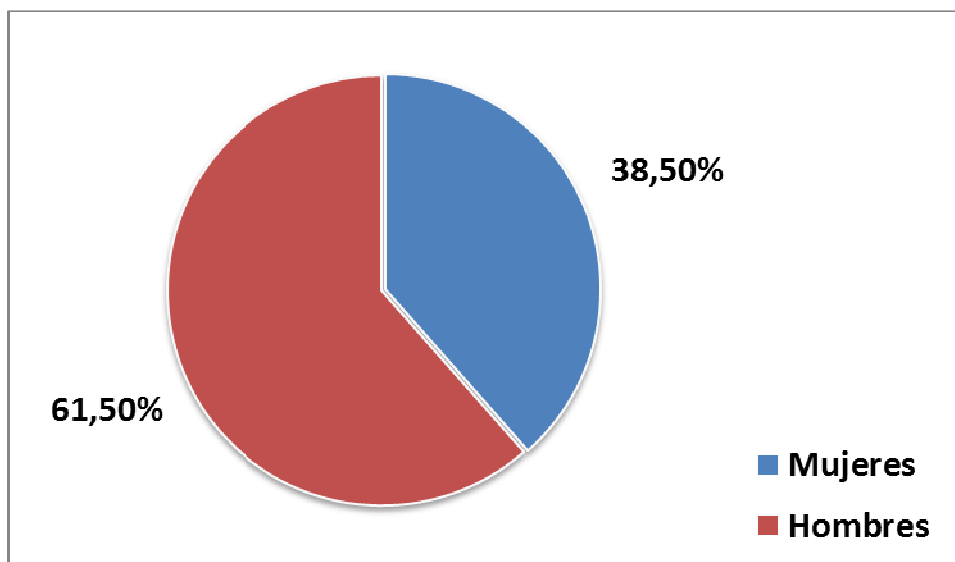
Todo el análisis estadístico se ha realizado con el software IBM SPSS Statistics

## V. RESULTADOS

## 5.1 Estadística descriptiva

### 5.1.1 Variables demográficas

La muestra la constituyen un total de 65 pacientes, de los cuales 25 son mujeres (38,5%) y 40 son hombres (61,5%) (gráfico V-1).



*Gráfico V-1. Distribución por sexo*

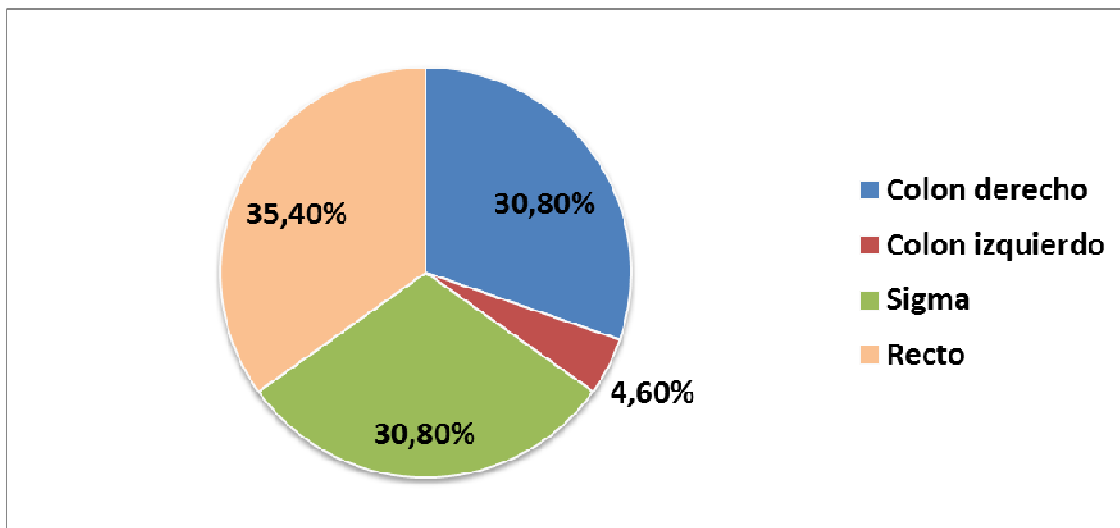
La edad media es de 64,74 años (DE 13,08) en la fecha de la cirugía de las metástasis con una altura media de 161,93 cm (DE 22,40), peso de 74,19 kg (DE 23,53) e Índice de Masa Corporal medio de 25,65.

En relación a la comorbilidad hepática, ningún paciente presenta infección por virus de hepatitis B o C, un 7,7 % son bebedores crónicos y 21,5 % tienen dislipemia.

### 5.1.2 Tumor primario

Todos los pacientes recogidos tienen un tumor colorrectal primario. En todos ellos el estudio anatomopatológico es adenocarcinoma de intestino grueso.

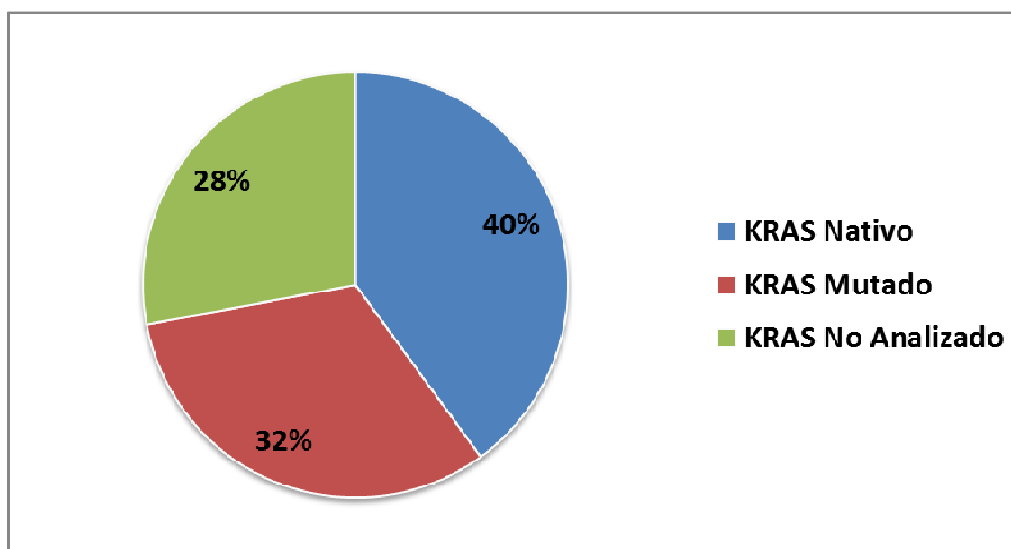
En 20 pacientes la localización ha sido en colon derecho (30,8%), 3 en colon izquierdo (4,6%), 20 en sigma (30,8%) y 23 en recto (35,4%). Uno de los pacientes presentó de forma sincrónica un tumor de colon derecho y de recto (gráfico V-2).



*Gráfico V-2. Distribución según localización del tumor primario colorrectal*

El 40% presenta KRAS Nativo (wild type) y 32,3%, mutado (en 27,7% no se analiza) (gráfico V-3).





*Gráfico V-3. Distribución según análisis de la mutación KRAS*

Al diagnóstico del tumor colorrectal, el 12,3 % han sido estadio IV, 81,5% estadio III, 3,1% estadio II y 3,1% estadio I (tabla V-1).

Estadio	Total (n=65)
<b>I</b>	2
<b>II</b>	2
<b>III</b>	53
<b>IV</b>	8

*Tabla V-1. Distribución por estadios tumorales*

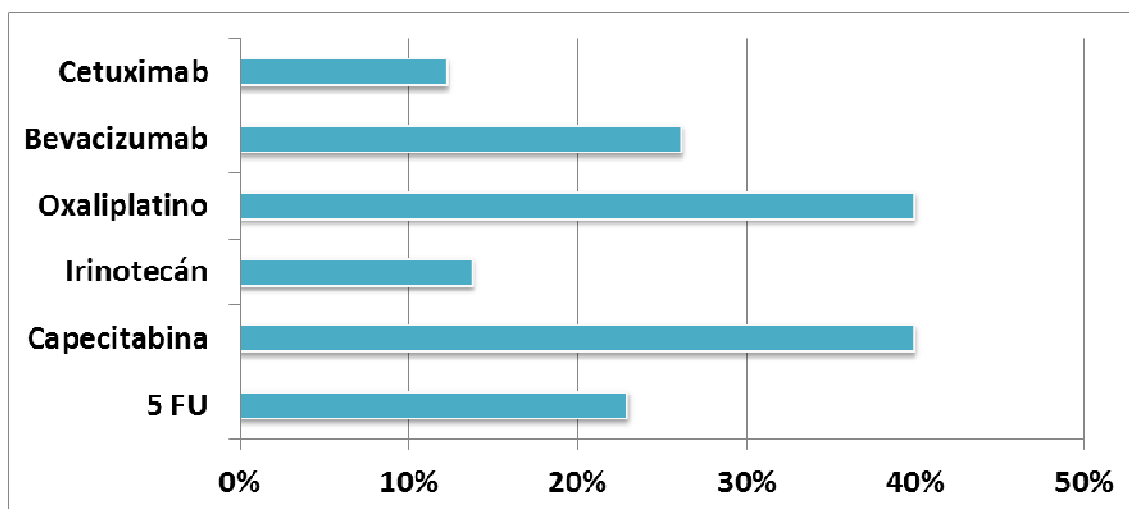
### **5.1.3 Metástasis hepáticas**

El 51,3% de los pacientes tienen metástasis hepáticas sincrónicas al diagnóstico del tumor primario, en 18 pacientes son bilaterales (27,69%) y en 47 unilaterales (72,3%).

El número medio de metástasis es 1,94 (DE 1,39), siendo el tamaño medio de la metástasis mayor 31,51 mm (DE 18,35).

El 9,2% presenta enfermedad extrahepática al diagnóstico. El CEA medio al diagnóstico de las metástasis ha sido de 24,7 (DE 86,78) y el Ca 19.9 medio de 72 (DE 268).

41 pacientes (63%) han recibido quimioterapia neoadyuvante a la cirugía de las metástasis hepáticas. El 23% ha recibido tratamiento con 5 FU, 40% con capecitabina, 13,8% con irinotecán, 40% con oxaliplatino, 26,2% con Bevacizumab, 12,3% con Cetuximab, siendo el régimen más utilizado la combinación de Capecitabina + Oxaliplatino + Bevacizumab (gráfico V-4).

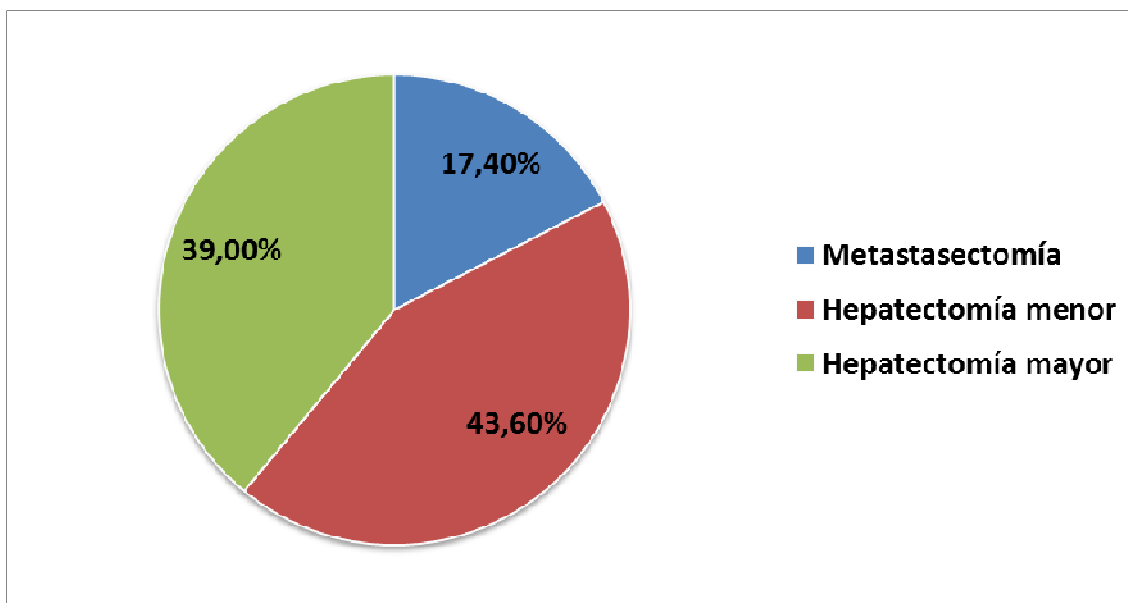


*Gráfico V-4. Líneas de quimioterapia neoadyuvante recibidas*

El número medio de ciclos ha sido de 5,61 (DE 7,10), con una duración media en meses de 3,71 (DE 4,74).

El intervalo medio de tiempo desde el fin de la quimioterapia y la cirugía de las metástasis hepáticas ha sido 2,07 (DE 2,39) meses.

En cuanto al tipo de resección, se ha realizado metastasectomía en 11 pacientes (16,9%), hepatectomía menor en 28 (43,1%) y mayor en 25 (38,5%). En un paciente no se completó la cirugía por desaparición de las lesiones tras el tratamiento. En 2 pacientes se llevó a cabo embolización portal preoperatoria (gráfico V-5).



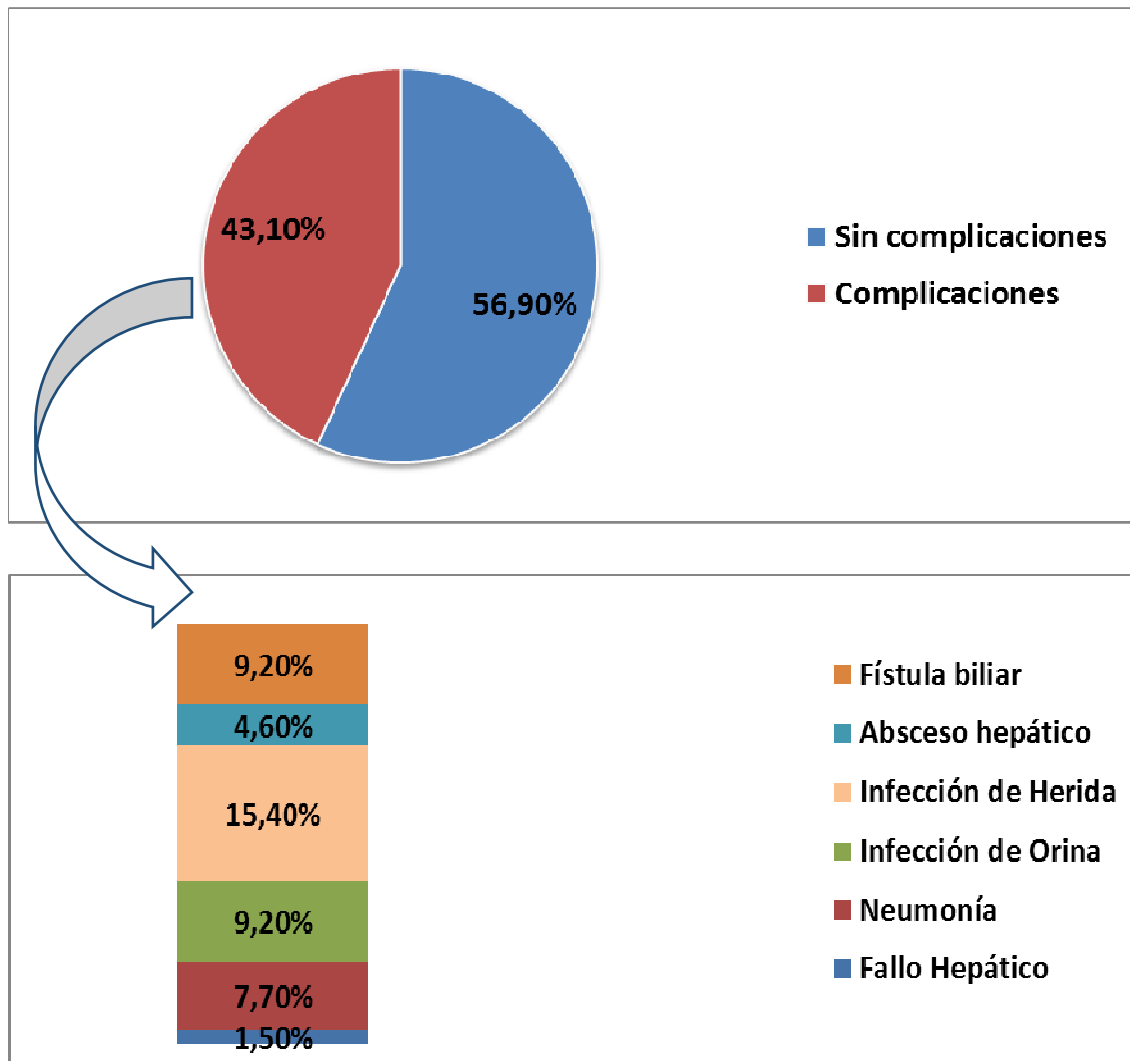
*Gráfico V-5. Distribución según tipo de resección hepática*

Ningún paciente ha fallecido en el postoperatorio inmediato.

El 43,1% ha presentado algún tipo de complicación en el postoperatorio, siendo de grado 1 el 9,2%, grado 2 el 16,9%, grado 3 el 15,4% y 4 un 1,5% según la clasificación de Clavien-Dindo para complicaciones postquirúrgicas (tabla IV-2). Si analizamos las complicaciones según su etiología, un paciente ha presentado fallo hepático lo que supone un 1,5% de la muestra, 5 pacientes neumonía (7,7%), 6 infección de orina (9,2%), 10 infección de herida (15,4%), 3 absceso hepático (4,6%) y 6 pacientes fístula biliar (9,2%) (gráfico V-6).

Clasificación de Clavien-Dindo	Total
<b>Grado I</b>	9,2%
<b>Grado II</b>	16,9%
<b>Grado III</b>	15,4%
<b>Grado IV</b>	1,5%
<b>Grado V</b>	0%

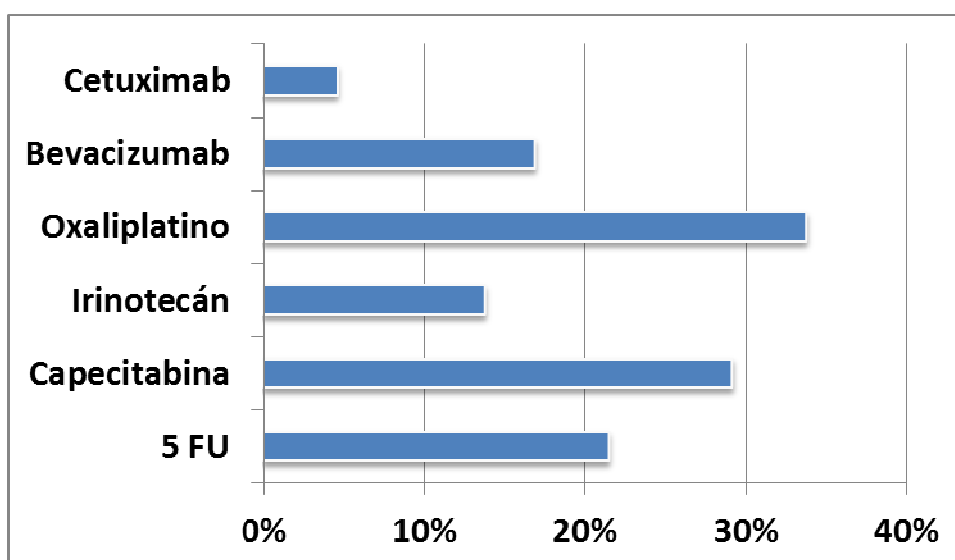
*Tabla V-2. Porcentaje de complicaciones postoperatorias según la clasificación de Clavien-Dindo*



*Gráfico V-6. Distribución de complicaciones según etiología*

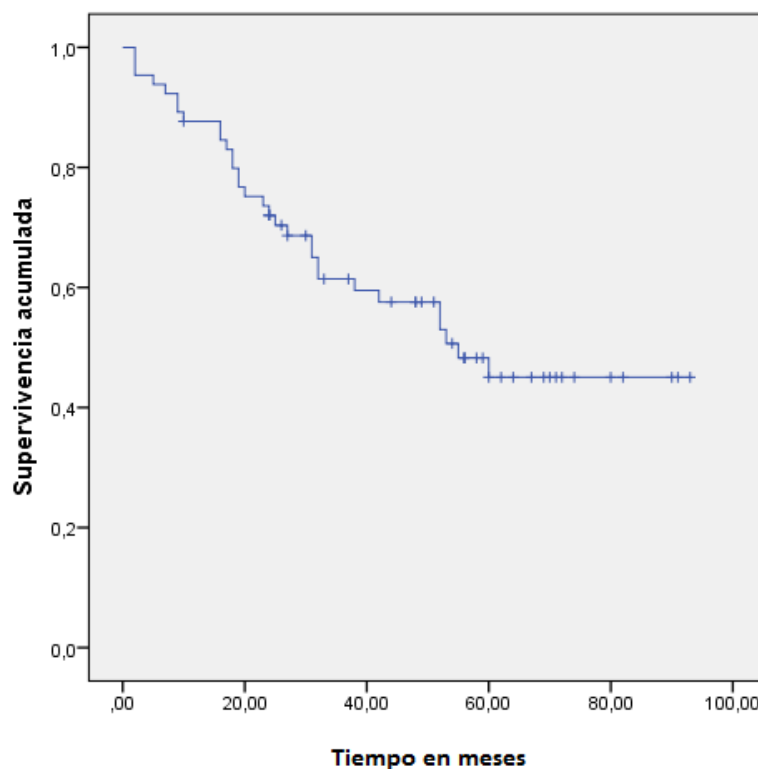
La mediana de la estancia hospitalaria ha sido de 7 días (DE 21,75).

El 55,4% de los pacientes ha recibido quimioterapia adyuvante tras la cirugía de las metástasis. El 21,5 % con 5 FU, 29,2% con capecitabina, 13,8% con irinotecán, 33,8% con oxaliplatino, 16,9% con Bevacizumab, 4,6% con Cetuximab, siendo las líneas más utilizadas la combinación de Capecitabina + Oxaliplatino. La duración media en meses ha sido de 5,52 (DE 4,59) (gráfico V-7).



*Gráfico V-7. Líneas de quimioterapia adyuvante recibidas*

La supervivencia media de la serie ha sido de 57 meses desde la fecha de la cirugía de las metástasis, con un 49,2% de pacientes sin evidencia de enfermedad y un 47,7% éxitos por enfermedad hasta la fecha. La curva de supervivencia se expone en el siguiente gráfico V-8.



*Gráfico V.8 Curva de supervivencia global de la serie*

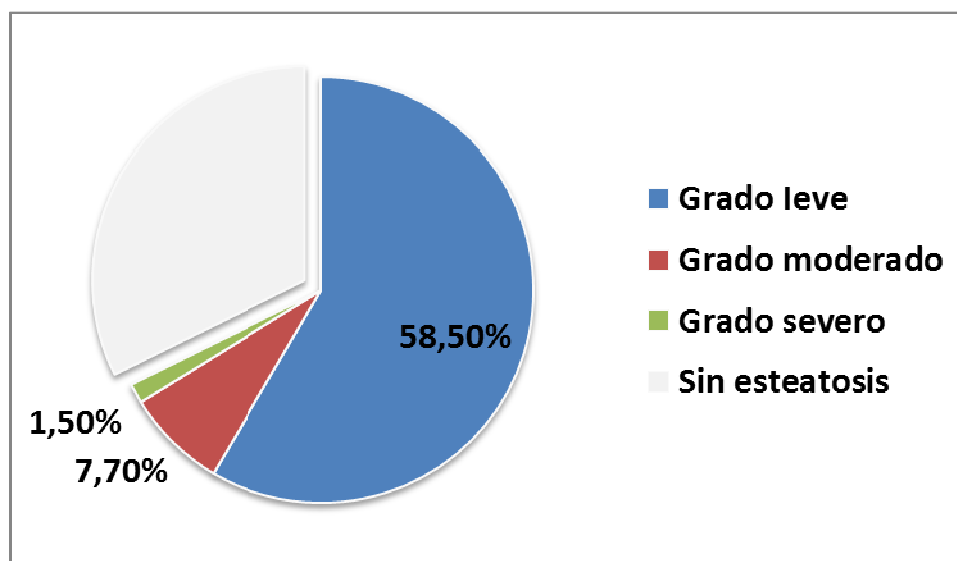
No se ha visto en nuestra serie diferencias en la supervivencia de los pacientes según la localización del tumor primario. Tampoco existen diferencias significativas entre los pacientes que presentan KRAS nativo o mutado.

#### **5.1.4 Anatomía patológica de hígado sano**

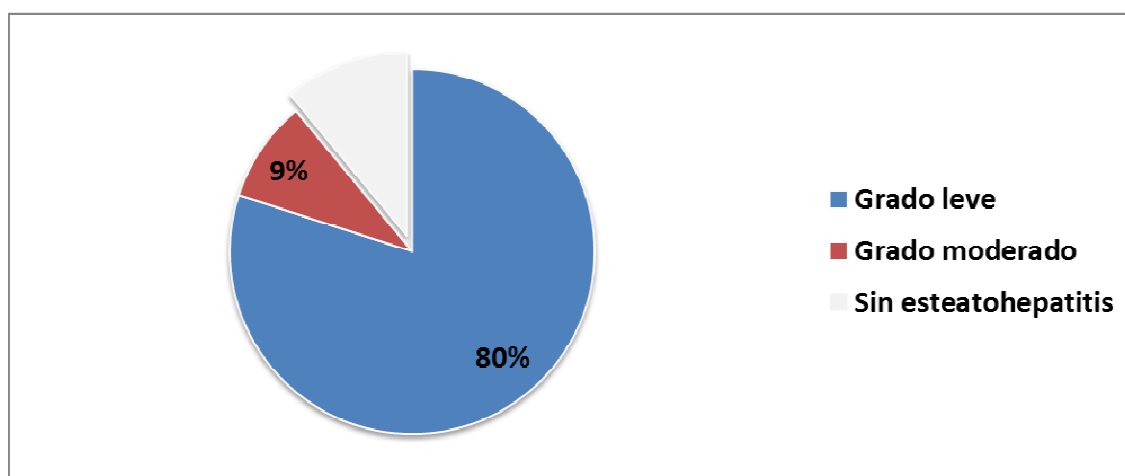
En cuanto al análisis histológico del hígado sano, un 67,7% ha presentado algún grado de esteatosis periportal siendo de grado leve en un 58,5 % de los pacientes, moderado en 7,7% y severa en 1.5% (gráfico V-9).

El 89% ha presentado algún grado de actividad o esteatohepatitis periportal según la clasificación de Brunt siendo leve en 52 pacientes (80%) y moderado en 6

(9,2%) (gráfico V-10). En ninguna muestra se ha evidenciado un grado grave de esteatohepatitis. En relación a la fibrosis periportal, el 39.9% de los pacientes muestran algún grado de fibrosis.



*Gráfico V-9. Distribución según grados de esteatosis*



*Gráfico V-10. Distribución según grado de esteatohepatitis*



El Síndrome de Obstrucción Sinusoidal (SOS) de acuerdo a la clasificación de Rubbia-Brandt se ha evidenciado en un 24,6% de los pacientes (tabla V-3). Un 40% ha mostrado dilatación sinusoidal (30,8% en grado leve, 9,2% moderada y ninguna grave); un 29,2% ha mostrado algún grado de fibrosis central o perisinusoidal (siendo leve en 24,6% y moderada en 4,6%); y en 19,9% de los pacientes se han evidenciado nódulos de regeneración hepática (HNR) siendo de grado leve en 13,8%, moderado en 4,6% y grave en 1,5%.

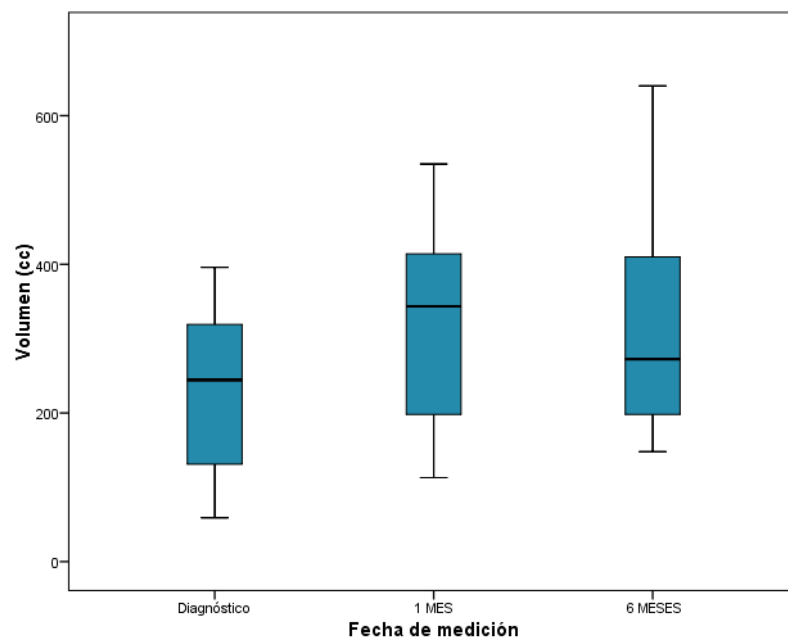
SOS= 24,6 % de los pacientes			
	Dilatación sinusoidal	Fibrosis perisinusoidal	Nódulos de regeneración hepática (NRH)
<b>Grado leve</b>	30,8%	24,6%	13,8%
<b>Grado moderado</b>	9,2%	4,6%	4,6%
<b>Grado severo</b>	0%	0%	1,5%
<b>Total</b>	40%	29,2%	19,9%

*Tabla V-3. Distribución según grado de SOS*

### **5.1.5 Volúmenes**

El tamaño medio del bazo al diagnóstico de las metástasis/basal ha sido 220 cc (DE 97,92), creciendo a un valor medio de 309,10 cc (DE 127,6) al mes de la cirugía y 298,88 cc (DE 145) a los 6 meses, incluyendo la quimioterapia adyuvante en caso de haber sido administrada. Ello supone un crecimiento del 40,5% y del 35,8%

respectivamente (gráfico V-11).



*Gráfico V-11. Variación del volumen esplénico de la serie*

## **5.2 Estadística analítica: Análisis por subgrupos, según la administración o no de quimioterapia neoadyuvante a la cirugía de las metástasis**

### **5.2.1 Estudio demográfico y de intervención quirúrgica**

Los pacientes que reciben quimioterapia neoadyuvante a la cirugía de las metástasis, tienen una edad media de 61,58 años (DE 14,21) frente a 70,12 años (DE 8,75) del grupo que no recibe tratamiento, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ( $p=0,010$ ).

Los dos grupos son comparables en relación al sexo, talla, peso, la localización del tumor primario, el tamaño, sincronidad de las mismas, número de ciclos recibidos y tipo de cirugía realizada. Los pacientes que reciben quimioterapia tienen significativamente un mayor número de metástasis ( $p= 0,01$ ).

En cuanto a la estancia media y las complicaciones postoperatorias según la clasificación de Clavien-Dindo, no existen diferencias en los resultados de los pacientes que reciben quimioterapia y los que no.

	QT si (n=41)	QT no (n=24)	Valor p
<b>Edad</b>	61,58 ±14,21	70,12±8,75	<b>0,01</b>
<b>Sexo (hombre/mujer)</b>	28/13	12/12	0,18
<b>Número de metastasis</b>	2,28±1,6	1,38±0,64	<b>0,01</b>
<b>Tamaño de la metástasis mayor (mm)</b>	29,13±19,92	34,56±16,14	0,22
<b>Sincrónico/metacrónico</b>	21/20	13/11	0,81
<b>Número de ciclos</b>	6,01±6,89	5,34±7,10	0,78
<b>Cirugía realizada (limitada/menor/mayor)</b>	8/17/16	3/12/9	0,65
<b>Estancia media (días)</b>	32,75±79,23	17,75±14,52	0,35

*Tabla V-4. Características de los pacientes en el grupo que recibe quimioterapia neoadyuvante en comparación con el grupo sin quimioterapia*

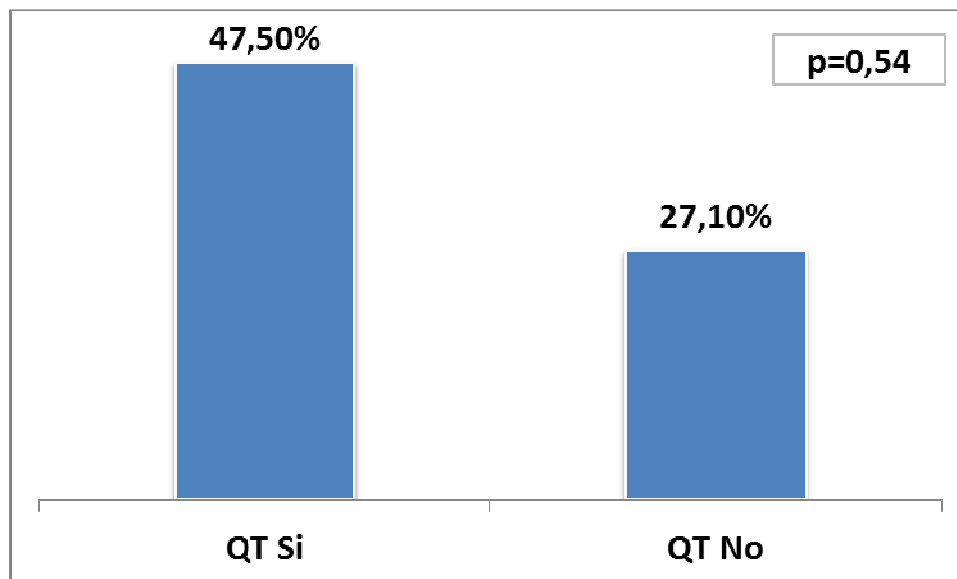
### **5.2.2 Estudio de anatomía patológica de hígado sano**

#### **- Esteatosis y Esteatohepatitis**

Si analizamos las características de los pacientes con esteatosis periportal, vemos que no existe relación en cuanto a la edad, sexo, IMC o antecedente registrado de dislipemia. Tampoco hay relación entre la presencia de esteatosis y el número de metástasis.

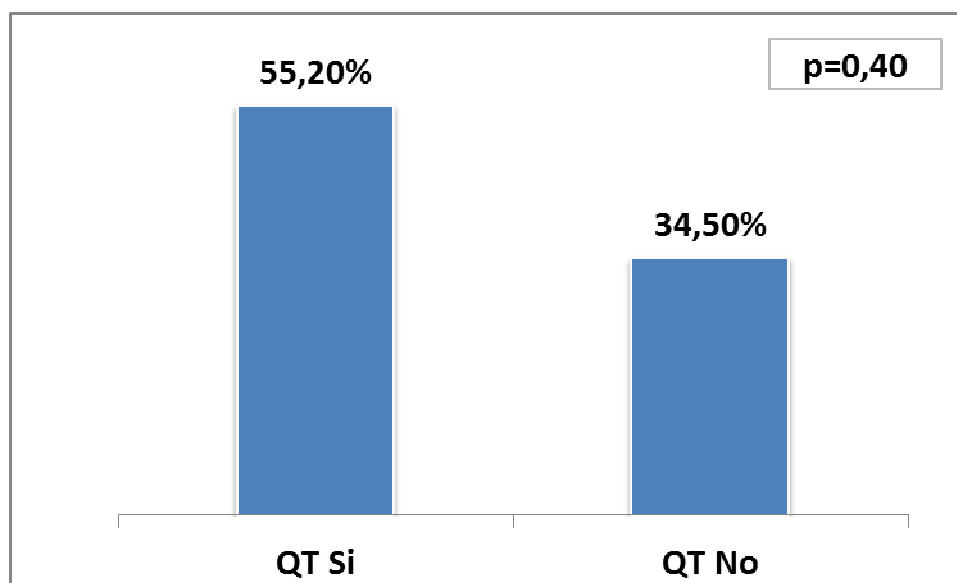
De los pacientes que reciben quimioterapia neoadyuvante, el 47,5% presenta esteatosis frente a un 27,1% en el grupo sin quimioterapia ( $p=0,546$ ), sin encontrar relación con la línea de quimioterapia neoadyuvante, con el número de ciclos ni con la duración de los mismos. Tampoco se evidencia relación en nuestra serie entre la

presencia de esteatosis y las complicaciones postoperatorias (gráfico V-12).



*Gráfico V-12. Diferencias en la presencia de esteatosis en el grupo que recibe quimioterapia neoadyuvante en comparación con el grupo sin quimioterapia*

De los pacientes que reciben quimioterapia neoadyuvante, el 55,2% presenta esteatohepatitis frente a un 34,5% en el grupo sin quimioterapia ( $p=0,402$ ), sin encontrar relación con la línea de quimioterapia neoadyuvante, con el número de ciclos ni con la duración de los mismos. Tampoco se evidencia relación en nuestra serie entre la presencia de esteatohepatitis y las complicaciones postoperatorias (gráfico V-13).

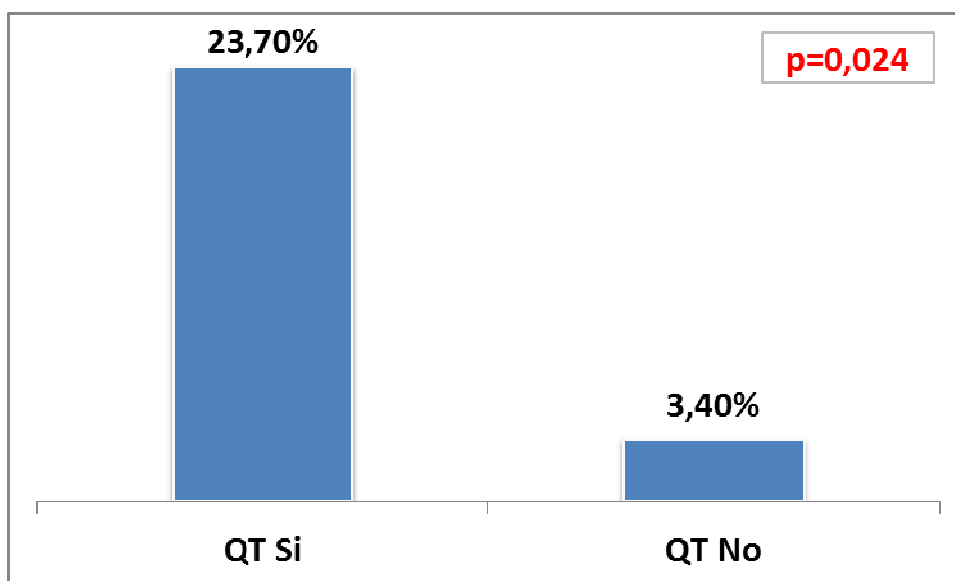


*Gráfico V-13. Diferencias en la presencia de esteatohepatitis en el grupo que recibe quimioterapia neoadyuvante en comparación con el grupo sin quimioterapia*

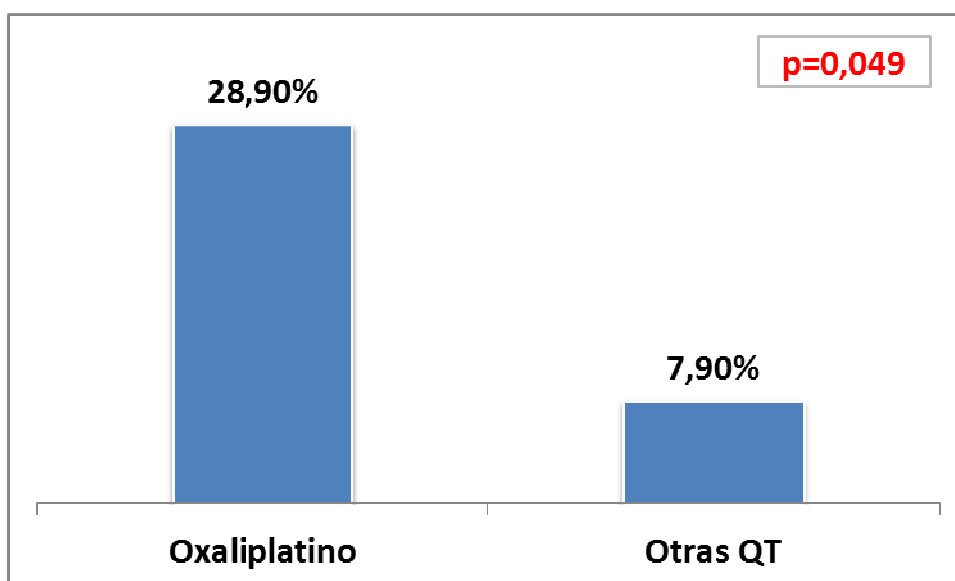
#### - Síndrome de Obstrucción Sinusoidal

En los pacientes con SOS, no existe relación en cuanto a la edad, sexo, IMC o antecedente registrado de dislipemia. Tampoco hay relación entre la presencia de SOS y el número de metástasis.

Sin embargo, de los pacientes que reciben quimioterapia neoadyuvante presentan SOS un 23,7% frente a un 3,4 % de los que no reciben tratamiento ( $p=0,024$ ) (gráfico V-14), existiendo relación significativa también en aquellos pacientes que han recibido tratamiento con oxaliplatino frente a otras líneas de quimioterapia (28,9% frente a 7,9% con  $p=0,049$ ) (gráfico V-15). No hay relación con el número de ciclos ni con la duración de los mismos en nuestra serie. Tampoco con las complicaciones postoperatorias.



*Gráfico V-14. Diferencias en la presencia de SOS en el grupo que recibe quimioterapia neoadyuvante en comparación con el grupo sin quimioterapia*



*Gráfico V-15. Presencia de SOS según el tipo de quimioterapia neoadyuvante a la cirugía de las metástasis*

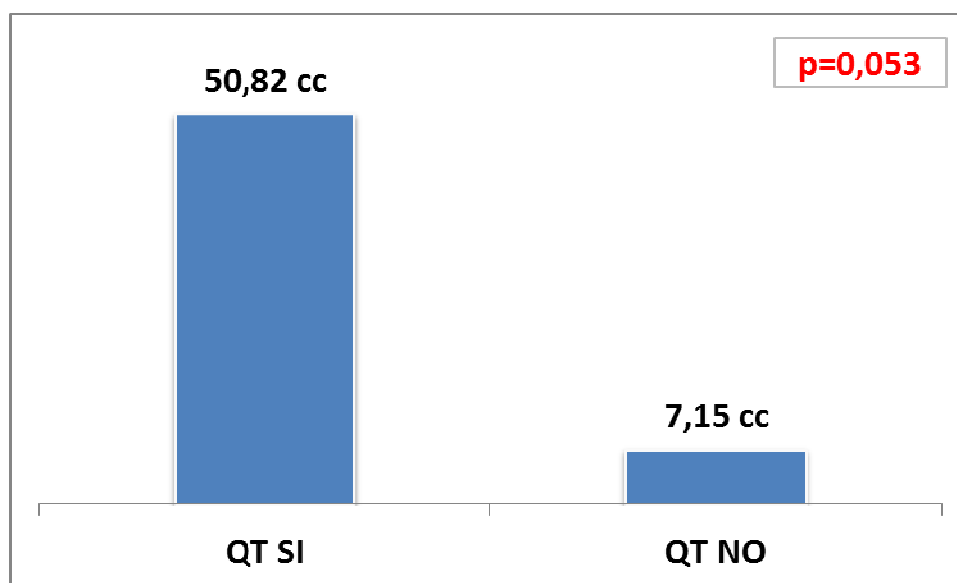
eNo existen en nuestra serie efecto protector del Avastin frente a SOS cuando lo

No existen en nuestra serie efecto protector del Avastin frente a SOS cuando lo comparamos con los pacientes que solamente reciben oxaliplatino.

### 5.2.3 Análisis de volúmenes

No existe relación en nuestra serie entre el volumen esplénico al diagnóstico y la edad, talla o peso de los pacientes.

En relación al crecimiento del bazo basal-previo a la cirugía, los pacientes que reciben quimioterapia neoadyuvante presentan un incremento del volumen mayor (crecimiento medio de 50,82 cc, 26,3%) que aquellos que no reciben tratamiento (crecimiento medio de 7,15 cc, 7,5%) siendo  $p=0,053$  (gráfico V-16).

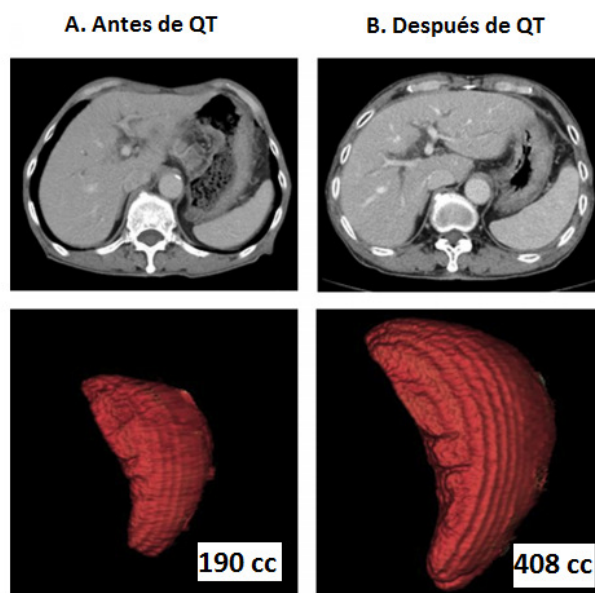


*Gráfico V-16. Crecimiento medio de volumen esplénico basal-preoperatorio en el grupo que recibe quimioterapia neoadyuvante en comparación con el grupo sin quimioterapia*

Si comparamos la diferencia en el crecimiento del bazo basal-1 mes tras la cirugía, en el grupo que recibe quimioterapia neoadyuvante crece de media 93,3 cc

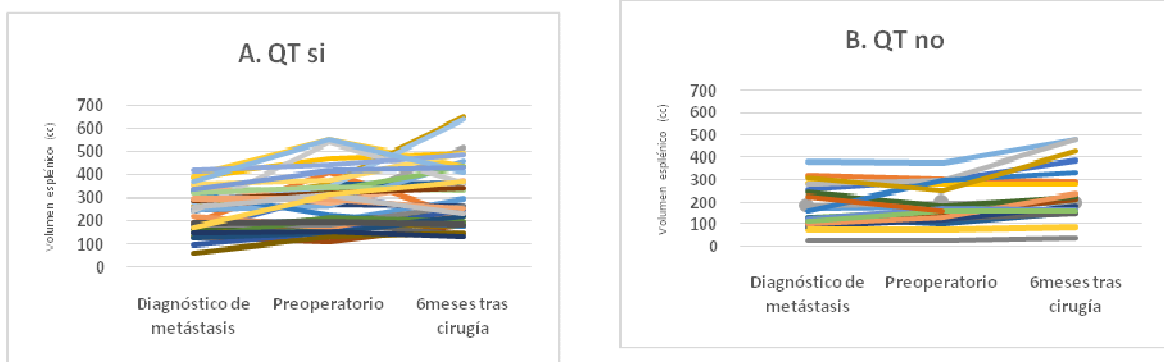


(47,21%), siendo este valor de 43,8 cc (20,16%) en el grupo sin quimioterapia ( $p=0,021$ ). A los 6 meses de la cirugía, aunque sigue esta misma tendencia, no alcanza significación estadística ( $p=0,94$ ).

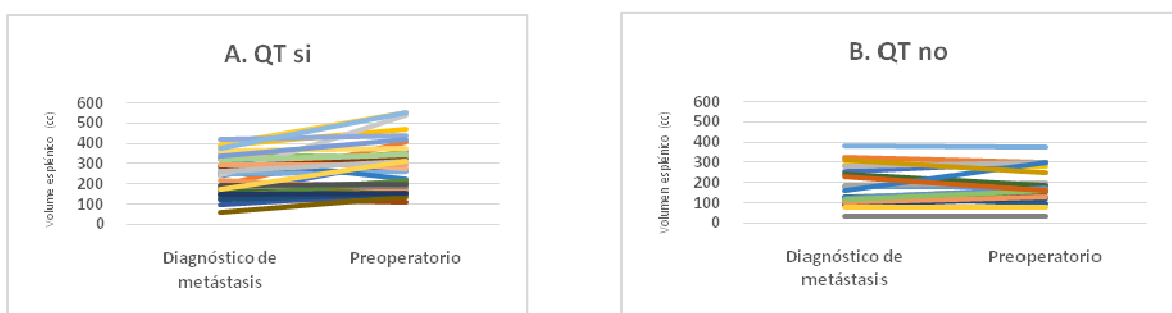


*Figura V-1. Figura representativa de un paciente de la serie de las mediciones de volumen esplénico antes (A) y después (B) de QT.*

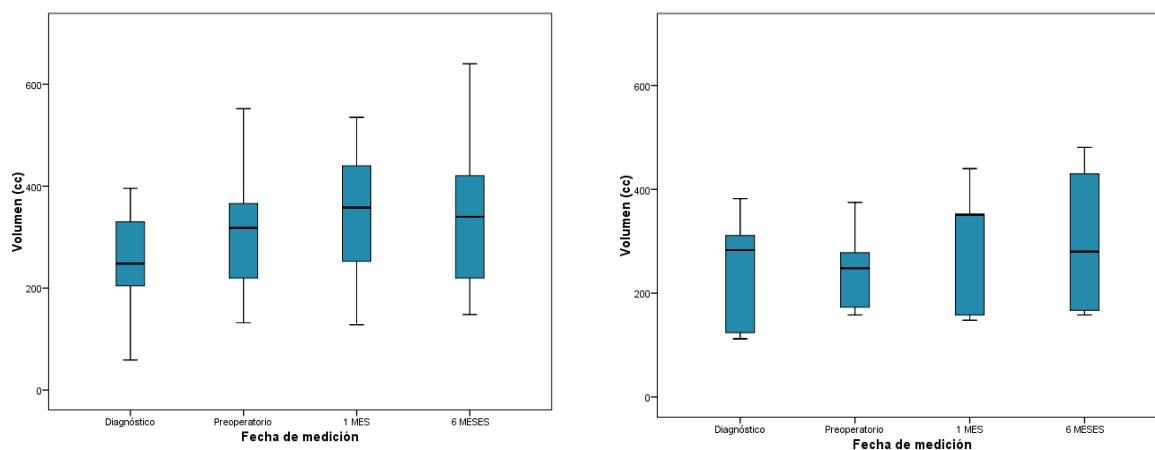
En los siguientes gráficos se muestra las variaciones de volumen esplénico analizados según la administración o no de quimioterapia neoadyuvante (gráfico V-17-19).



*Gráfico V-17. Cambios individuales en el volumen esplénico con (A) y sin (B) QT, medidos al diagnóstico de las metástasis, preoperatoriamente y a los 6 meses de la cirugía*



*Gráfico V-18. Cambios individuales en el volumen esplénico con (A) y sin (B) QT, medidos al diagnóstico de las metástasis y preoperatoriamente*



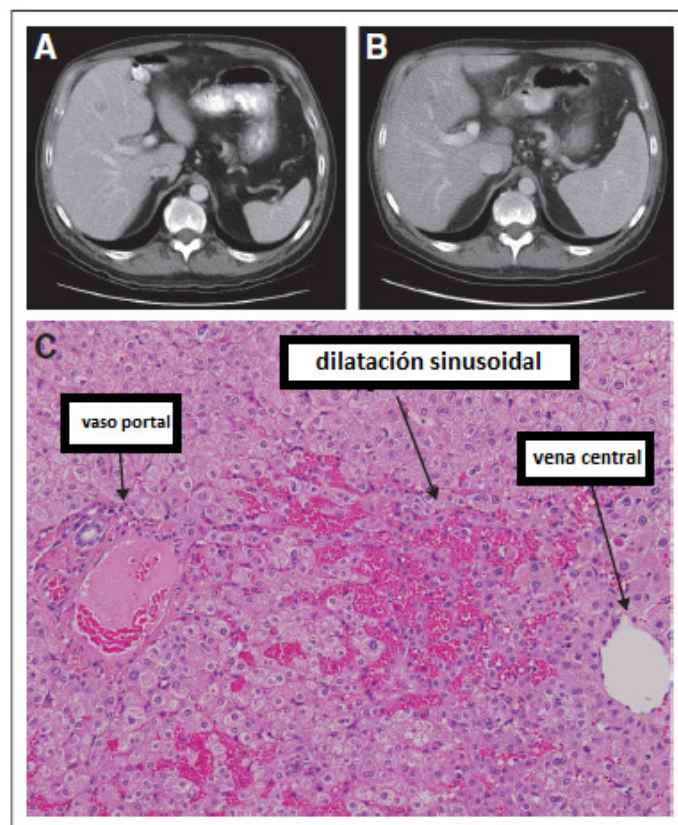
*Gráfico V-19. Diagrama de cajas de los cambios en el volumen esplénico con (A) y sin (B) QT, medidos al diagnóstico de las metástasis, preoperatoriamente, al mes y 6 meses de la cirugía*

Sin embargo, no se ha podido establecer tras un análisis multivariante, si la variable de la cirugía influye en los cambios en el volumen esplénico, o es debido exclusivamente a la quimioterapia neo y adyuvante administrada.

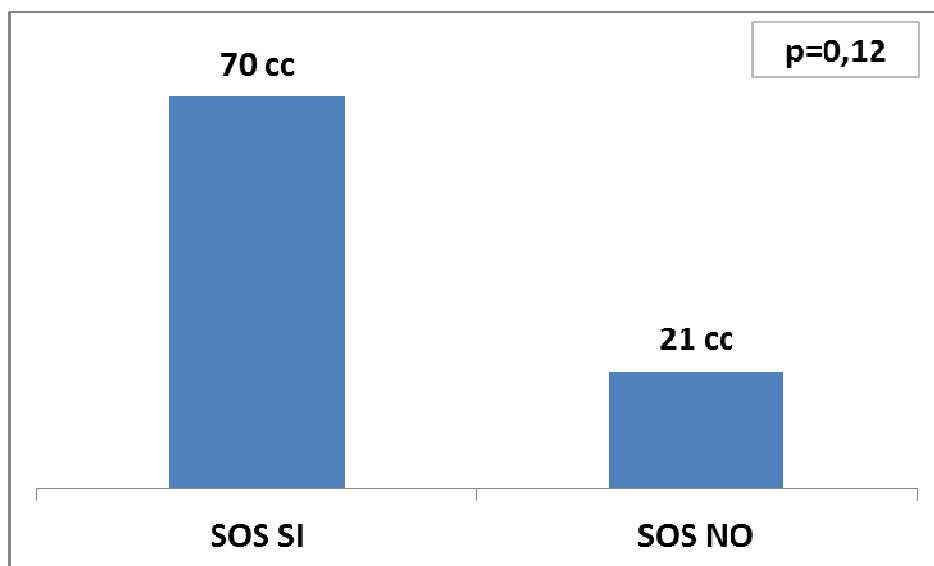
Por otro lado y sin alcanzar significación estadística ( $p=0,62$ ), aquellos pacientes que recibieron quimioterapia neo y adyuvante muestran un crecimiento del bazo mayor (crecimiento medio de 91,23 cc) a los 6 meses que aquellos que recibieron solo neoadyuvancia (crecimiento medio de 63,64 cc). Aquellos que reciben solamente

tratamiento adyuvante son los que presentan mayor crecimiento (crecimiento medio de 111,61 cc).

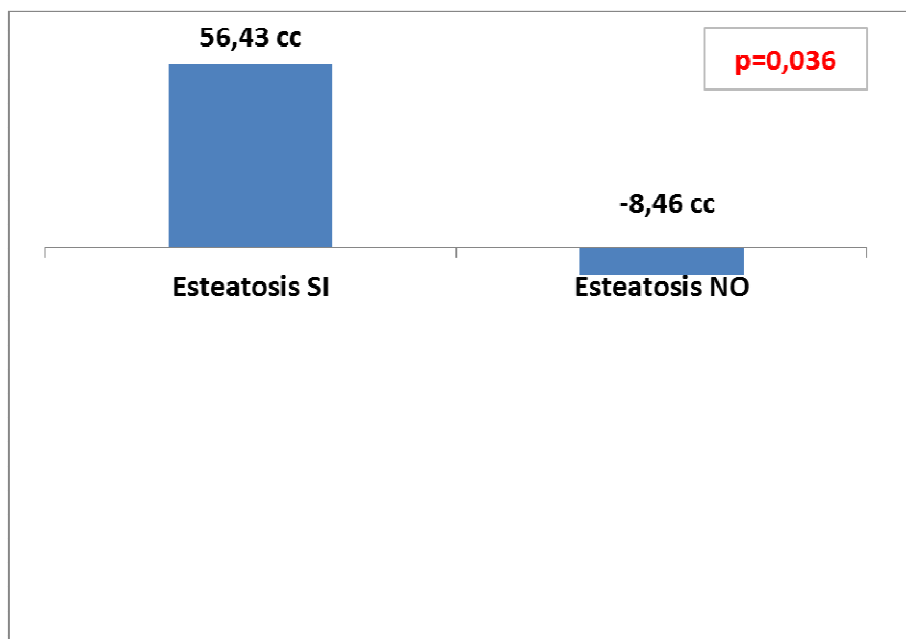
Si analizamos los cambios de volumen esplénico en relación con el daño histológico, se evidencia una tendencia a presentar un mayor crecimiento del bazo basal-preoperatorio en aquellos pacientes con SOS (70cc vs 21 cc, 32,5% vs 13,8% con  $p=0,12$ ) (gráfico V-20).. Sí que existe una relación estadísticamente significativa entre la presencia de esteatosis y el incremento del tamaño del bazo basal-preoperatorio ( $p= 0.036$ ) (gráfico V-21).



*Figura V-2. Comparación de volumen esplénico basal (A) y tras quimioterapia (B) y su correlación con la histología hepática de SOS*



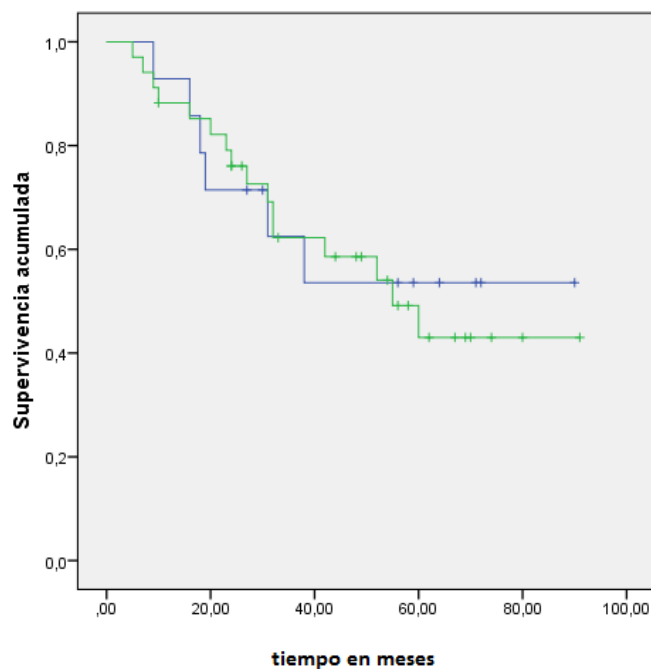
*Gráfico V-20. Crecimiento medio del volumen esplénico basal- preoperatorio en relación a la presencia de SOS*



*Gráfico V-21. Crecimiento medio del volumen esplénico basal-preoperatorio en relación a la presencia de esteatosis*

A los 6 meses de la cirugía, se sigue evidenciando un crecimiento esplénico en relación con la presencia de esteatosis ( $p=0,89$ ) y dilatación sinusoidal ( $p=0,94$ ) sin alcanzar significación estadística.

No se ha visto en nuestra serie relación entre un incremento del bazo y las complicaciones postoperatorias o la estancia media. Existe una tendencia de disminución de supervivencia en aquellos pacientes que presentan incremento del bazo como se ve en la siguiente curva, aunque no existe significación estadística ( $p=0,82$ ) (gráfico V-22).



*Gráfico V-22. Curva de supervivencia según el crecimiento esplénico. El color verde muestra la curva de supervivencia de los pacientes con crecimiento esplénico basal-preoperatorio. El color azul muestra la curva de supervivencia de los pacientes sin crecimiento esplénico.*

Si analizamos conjuntamente la supervivencia según el daño hepático y el crecimiento del bazo basal-preoperatorio, vemos que aquellos pacientes que presentan SOS y crecimiento esplénico tienen una supervivencia menor que el resto (gráfico V-23). Lo mismo ocurre con la esteatosis. Aquellos pacientes que tienen algún grado de esteatosis en el estudio anatomopatológico, y además sufren un crecimiento esplénico basal-preoperatorio, tienen una supervivencia menor que aquellos con esteatosis sin crecimiento del bazo (gráfico V-24).



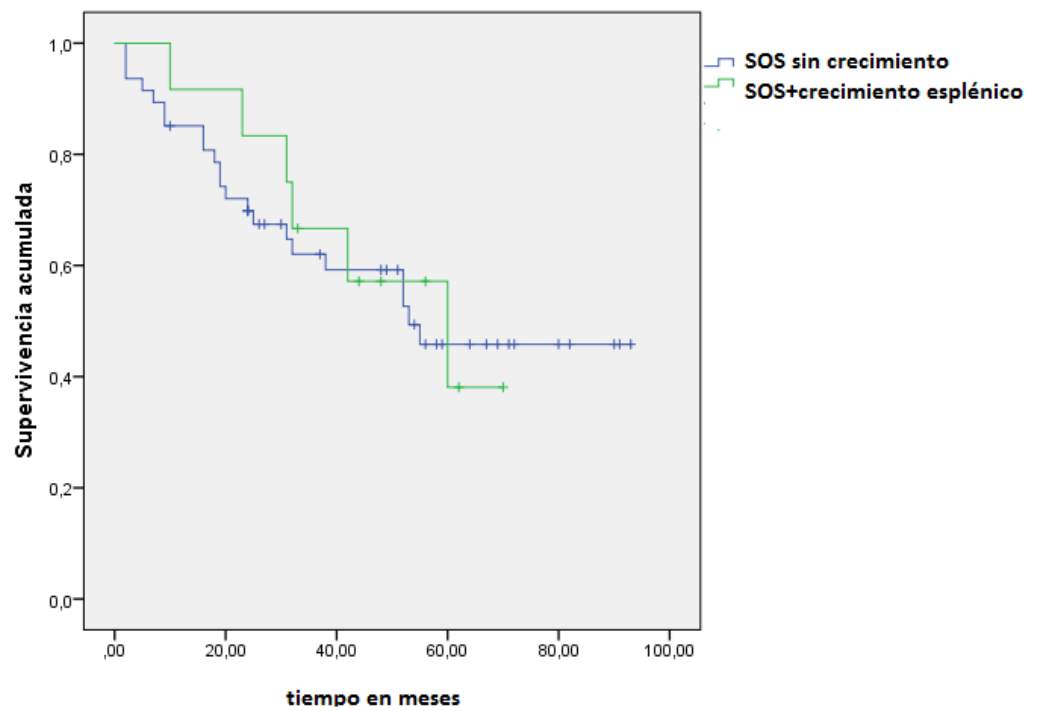


Gráfico V-23. Curva de supervivencia según el daño histológico y el crecimiento esplénico. El color verde muestra la curva de supervivencia de los pacientes con SOS +crecimiento esplénico basal-preoperatorio. El color azul muestra la curva de supervivencia de los pacientes con SOS sin crecimiento esplénico

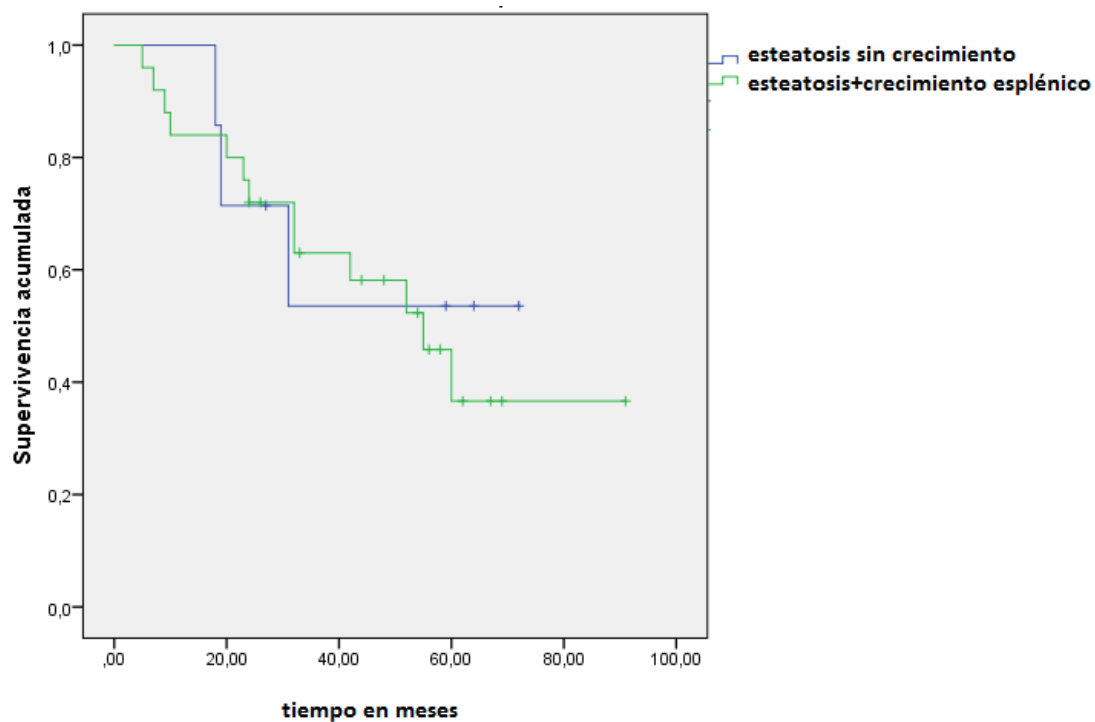


Gráfico V-24. Curva de supervivencia según el daño histológico y el crecimiento esplénico. El color verde muestra la curva de supervivencia de los pacientes con esteatosis+crecimiento esplénico basal-preoperatorio. El color azul muestra la curva de supervivencia de los pacientes con esteatosis sin crecimiento

## VI. DISCUSIÓN

## **6.1 Estrategia individualizada y multimodal de tratamiento actual de CCR**

El manejo de los pacientes con cáncer de colon en estadio IV es complejo. Aunque en los últimos años, más en concreto en la última década, haya mejorado notablemente su pronóstico, la supervivencia media global en series largas observacionales y ensayos clínicos en fase III es de aproximadamente 30 meses a día de hoy.

Los factores que han contribuido a ello son la detección precoz del tumor primario mediante screening poblacional, la detección precoz de las metástasis hepáticas mediante un seguimiento estrecho después de la cirugía del tumor primario, la mejora de la eficacia de las terapias quimioterápicas sistémicas en cuanto a líneas de tratamiento, secuencia de administración, número de líneas y terapias basadas en biomarcadores, los avances en la técnica quirúrgica, las nuevas terapias locales ablativas y la implementación de medidas de soporte de cuidados.

La estrategia terapéutica óptima para los pacientes con cáncer metastático colorrectal debe ser individualizada y valorada por un comité multidisciplinar. En este sentido, hay varios factores relevantes que debemos tener en cuenta para determinar el plan terapéutico de cada paciente (tabla VI-1) y que vemos recogidos en nuestra serie, como

son:

- Factores relacionados con el paciente: edad, IMC, comorbilidades asociadas.
- Características del tumor primario: presentación clínica, patrones de biología tumoral (localización del tumor primario y de las metástasis, grado histológico de diferenciación del tumor primario, marcadores de biología molecular, estadio tumoral según la clasificación de TNM).
- Factores relacionados con el tratamiento.

Características del tumor	Características del paciente	Características del tratamiento
Presentación clínica: <ul style="list-style-type: none"><li>- Carga tumoral</li><li>- Localización tumoral</li></ul>	Edad	Perfil de toxicidad
Biología tumoral	Estado funcional	Flexibilidad en la administración del tratamiento
Mutación KRAS	Función de órganos	Factores socioeconómicos
Mutación BRAF y otras	Comorbilidades, expectativas y preferencias del paciente	Calidad de vida

*Tabla VI-1. Características del tumor, paciente y tratamiento quimioterápico*

Sin embargo, el CCR sigue siendo una patología heterogénea con una respuesta y evolución muy variable. Hasta la fecha, la clasificación patológica y los estudios genéticos han fracasado en predecir de manera precisa la recurrencia y pronóstico. Los

esfuerzos de actuales y futuros ensayos clínicos van en la línea de identificar subtipos biológicamente homogéneos de CCR, con el fin de poder dar un tratamiento individualizado, basado, como decíamos anteriormente, en las características del paciente, del tumor y de las terapias de tratamiento.

En relación a las características del tumor, tenemos evidencia de que la mutación KRAS es un biomarcador de predicción negativa para ciertas opciones terapéuticas, entre ellas los anticuerpos EGFR. Así lo han demostrado recientes trabajos como el estudio PRIME con Panitumumab (143), el estudio CRYSTAL con Cetuximab (144) y ha sido confirmado por una revisión sistemática y metanálisis publicado en 2015 (145). En este último, Sorich et al. concluyen, tras analizar 5948 pacientes, que aquellos sin ninguna mutación KRAS tuvieron significativamente mejores resultados con EGFR, que aquellos con KRAS mutado. Por ello, el test KRAS debería realizarse de entrada al diagnóstico del CCR metastático.

Más recientemente, se han analizado otras mutaciones como la mutación BRAF, que se encuentra entre el 8-12% de pacientes con CCR metastático. Un hecho demostrado

es que la mutación KRAS y BRAF son mutuamente excluyentes, es decir, cuando uno de ellos presenta una mutación, el otro excepcionalmente está mutado. Las mutaciones BRAF se han relacionado con tumores de colon derecho, con un incremento de diseminación peritoneal y a distancia, y está relacionado con un peor pronóstico (146).

En nuestra serie, además de analizar las características demográficas de cada paciente, se realiza un estudio de marcadores de biología molecular, en este caso la mutación KRAS. Con ello se decide una estrategia individualizada en el comité multidisciplinar, que incluye la secuencia de combinación de terapia sistémica y cirugía, y determina el tipo de quimioterapia más favorable. Así, además de recibir tratamiento con regímenes combinados de FOLFOX, CAPOX, FOLFIRI o FOLFOXIRI, los pacientes de nuestra muestra se han beneficiado de tratamientos biológicos. Aquellos con KRAS nativo han recibido regímenes de fármacos anti EGFR como Cetuximab o Panitumumab. A los pacientes con KRAS mutado se les ha añadido Bevacizumab.

Siguiendo en la línea de la biología molecular, en las últimas reuniones de expertos (ESMO y ASCO 2016 mencionadas anteriormente) se ha puesto de manifiesto cómo el CCR de colon derecho tiene un pronóstico inferior al del colon izquierdo y recto. Además, abogan por continuar estudios histológicos y de sub-tipificación molecular para comprender mejor los mecanismos que sustentan esta diferencia fenotípica en el pronóstico. En nuestra serie, sin embargo, y probablemente en relación con el tamaño

muestral, no se ha evidenciado esta diferencia en relación a la supervivencia según la localización del tumor primario.

En cuanto a las características del paciente, se debe de hacer una valoración integral, inicial e individualizada del paciente con CCR antes de decidir la estrategia terapéutica. Cualquier intervención debe estar precedida de una rigurosa evaluación. La historia clínica es la herramienta básica que organiza toda la evaluación inicial del paciente oncológico. Debe incluir la edad, las comorbilidades asociadas y el tratamiento médico habitual, el estado nutricional, la reserva funcional hepática en nuestro caso, que debe de ser valorado de forma completa mediante estudios analíticos y pruebas de imagen, como se ha realizado en los pacientes de nuestro estudio. Además, debe de recoger de forma detallada los síntomas que sufre el paciente, su situación funcional, su situación emocional, su entorno sociofamiliar, así como el grado de conocimiento sobre su enfermedad y su pronóstico.

En relación a las características del tratamiento, la mayoría de los pacientes va a beneficiarse de un tratamiento quimioterápico agresivo. Sin embargo, la literatura ha resaltado en los últimos años la importancia de la toxicidad que conlleva y su implicación en la evolución posterior del paciente, como desarrollaremos a continuación.



## **6.2 Prevalencia de la toxicidad hepática por quimioterapia y su análisis mediante el estudio anatomopatológico**

El papel de la quimioterapia en el manejo preoperatorio de pacientes con CCR metastático es un debate en auge (147) (148). Los regímenes de quimioterapia actuales para el CCR metastático incluyen el tradicional 5 fluorouracilo (5FU) con ácido folínico en combinación con oxaliplatino o irinotecán. Con frecuencia, el 5FU que se administra por vía intravenosa, se sustituye por su análogo oral, Capecitabina. Como hemos dicho anteriormente, en los últimos años se han incorporado anticuerpos monoclonales frente a VEGF (Bevacizumab) y EGFR (Cetuximab y Panitumumab). En nuestra serie, se han utilizado estas líneas de tratamiento, siguiendo diferentes combinaciones en función de las características del paciente y del tumor.

Recientes estudios han resaltado que el uso de estos fármacos conlleva toxicidad hepática, siendo éste el punto de mayor preocupación a la hora de decidir la administración de tratamiento. El daño producido se confirma mediante el análisis histopatológico del hígado sano. Así, Rubbia Brandt et al. (88) describieron por primera vez la asociación entre los regímenes quimioterápicos con oxaliplatino y el daño sinusoidal hepático en pacientes con CCR. Encontraron que el 79% de los pacientes tratados con oxaliplatino desarrollaron lesiones perisinusoidales que incluyeron dilatación y congestión con fibrosis y oclusión venosa. Esta relación fue independiente de la dosis administrada y persistió al menos 4 meses tras el último ciclo. Estos hallazgos han sido

posteriormente confirmados por varios estudios, evidenciando que existen además otras formas de daño hepático (se agrupan dentro de la denominación CALI “*Chemotherapy Associated Liver Injury*”), y que son fármaco específicos.

Fernández et al. (85) describieron por primera vez la esteatohepatitis como complicación del tratamiento con quimioterapia en una pequeña serie. En concreto, mostraron un incremento significativo de esteatohepatitis en los pacientes sometidos a cirugía que habían recibido tratamiento con Irinotecán. No vieron relación con la duración del tratamiento ni la dosis acumulada del mismo, sin embargo sí se relacionó con el IMC. Posteriormente Vauthey et al. (90), describieron en un estudio de 406 pacientes intervenidos por metástasis, que el 20% de los pacientes tratados con Irinotecán presentaron esteatohepatitis y que el riesgo fue mayor en aquellos con IMC superior a 25kg/m<sup>2</sup>.

En nuestra serie, encontramos resultados que van en consonancia con estos trabajos. Los pacientes que reciben quimioterapia neoadyuvante presentan SOS un 23,7% frente a un 3,4 % de los que no reciben tratamiento ( $p=0,024$ ), existiendo relación significativa también en aquellos pacientes que han recibido tratamiento con oxaliplatino frente a otras líneas de quimioterapia (28,9% frente a 7,9% con  $p=0,049$ ). Ningún paciente que recibió Irinotecán ha presentado SOS en el estudio anatomopatológico. No hemos evidenciado tampoco relación con el número de ciclos ni con la duración de los

mismos.

En relación a la esteatosis y esteatohepatitis, no hemos visto relación en nuestra serie con el tipo de quimioterapia administrada, si bien es verdad que el número de pacientes que han recibido tratamiento con Irinotecán es bajo y puede suponer un sesgo en el análisis. Tampoco hemos encontrado relación con el IMC, sin embargo puede no ser valorable ya que el IMC medio de nuestra serie es  $> 25 \text{ kg/m}^2$ .

Recientemente, varios estudios han resaltado un potencial efecto de protección del daño sinusoidal al añadir bevacizumab al tratamiento con Oxaliplatino (149, 150). Por el contrario, otros trabajos no han encontrado esta relación (90), como ocurre en nuestra serie, en la que no se ha podido establecer una relación significativa entre estas dos variables.

### 6.3 Quimioterapia, daño hepático y complicaciones postoperatorias

Varios trabajos publicados en la literatura relacionan el uso de fármacos quimioterápicos con daño hepático, el denominado CALI como hemos comentado anteriormente. Otros estudios han demostrado una relación entre dichas terapias sistémicas y la morbilidad postoperatoria tras la cirugía de las metástasis. Sin embargo, existe poca evidencia que relacione de forma conjunta la evolución postquirúrgica de los pacientes con el daño hepático *per se*, medido mediante su análisis histopatológico. Consideramos que es de creciente interés, ya que su conocimiento podría contribuir a importantes avances en la estrategia terapéutica individualizada del paciente oncológico.

El estudio EORTC por ejemplo, demostró que la incidencia de complicaciones postoperatorias era significativamente mayor (25 vs. 16%  $p=0,04$ ) en los pacientes que recibían tratamiento con FOLFOX comparando con aquellos que recibían cirugía de entrada, aunque no hubo diferencias en cuanto a mortalidad (8).

Gómez-Ramírez et al. (151) mostraron en su serie una relación entre la existencia de dilatación sinusoidal y la tasa de complicaciones hepáticas ( $p=0,004$ ) y con un aumento de la estancia media ( $p=0,021$ ). En el estudio de Nakano et al. (108) se describe también una estancia media aumentada en el grupo con SOS ( $p=0,02$ ). Además,

encuentran una mayor tasa de complicaciones hepáticas tras hepatectomía mayor en el grupo con daño sinusoidal ( $p=0,026$ ). Lo mismo ocurre con otro estudio de 67 pacientes de un solo centro (118). Muestran, tras analizar grupos homogéneos de pacientes que reciben o no quimioterapia, que aquellos que reciben quimioterapia neoadyuvante ( $> 6$  ciclos) presentan significativamente mayor daño histológico hepático y mayor morbilidad postoperatoria. Sin embargo, sigue existiendo controversia, ya que otros trabajos no han conseguido demostrar un aumento de las complicaciones. Así, Vauthey et al. (90) observaron que el daño sinusoidal no se asoció a un aumento de morbimortalidad tras hepatectomía en su serie. Tampoco evidenciaron relación Kandutsch et al. (116) ni Hubert et al. (97) en la presencia de SOS con la evolución de los pacientes tras cirugía de las metástasis hepáticas.

En nuestra serie, siguiendo la línea de estos últimos estudios, no hemos evidenciado relación entre la presencia de SOS y las complicaciones postoperatorias ( $p=0,34$ ) ni con la estancia media ( $p=0,7$ ).

En relación a la esteatohepatitis, existe menos evidencia científica que la relacione con la morbimortalidad tras la resección hepática. En el estudio que hemos comentado previamente de Vauthey et al.(90) sí se demuestra un aumento de mortalidad a 90 días tras la cirugía en los pacientes con esteatohepatitis (14,7 vs 1,6%,  $p<0,001$ ), estando en relación con un aumento de fallo hepático ( $p=0,01$ ). Por el contrario, como ocurría con el SOS, otros estudios no han demostrado esta correlación, aunque están basados en

estudios retrospectivos con un número pequeño de pacientes (94) (151), como ocurre en nuestro trabajo.

Sin embargo, uno de los retos fundamentales de nuestra revisión reside en las diferencias en las definiciones del análisis histológico y de los resultados postoperatorios. Por ejemplo, los patólogos están en desacuerdo en ocasiones en cuanto a la diferencia entre esteatosis y esteatohepatitis. Además, algunos artículos solo reportan los casos con dilatación sinusoidal severa mientras que otros incluyen a todos los pacientes independientemente del grado. Por otro lado, la mortalidad postoperatoria también se describe de forma diversa. Algunos autores dan resultados a 30 días, mientras que otros recogen datos a largo plazo. La heterogenicidad de los grupos hace que la discusión sea más compleja.

En nuestro estudio, antes de iniciar la revisión de las muestras histológicas se establecieron los criterios de lesión hepática, según las últimas recomendaciones de expertos. Además, todas las muestras han sido analizadas y revisadas por el mismo patólogo lo cual ha permitido homogeneizar los grupos. Por ello, aunque nuestro tamaño muestral sea pequeño, creemos que es un punto fuerte a la hora de analizar la validez de los resultados y un pilar sólido para posibles trabajos futuros.

## **6.4 Biomarcadores de daño hepático**

Tras el análisis realizado en los apartados anteriores, podemos concluir que la quimioterapia neoadyuvante altera el parénquima hepático, y aunque existe controversia en cuanto a si tiene consecuencias en la evolución de los pacientes, sería de utilidad un estudio preoperatorio del hígado sano. Consideramos que podría ser una información valiosa a la hora de decidir el momento idóneo para realizar la cirugía de las metástasis hepáticas o si debería postponerse, decidir qué tipo de resección realizar en caso de que existiese duda entre realizar varias metastasectomías o una resección hepática mayor de entrada, o por ejemplo influir en la decisión de llevar a cabo un clampaje vascular durante la resección, que pudiese emperorar la insuficiencia hepática postoperatoria.

Por tanto, sería de gran valor la biopsia hepática intra o preoperatoria en los pacientes sometidos a quimioterapia, para decidir por mayor precisión la agresividad de la actitud quirúrgica a seguir. Otros estudios ya lo han sugerido previamente (85, 108, 152). Se ha propuesto realizar una laparoscopia exploradora preoperatoria para valorar el hígado azul o amarillo (90). Sin embargo, estas son técnicas agresivas. Por ello, y aun siendo la biopsia hepática el método estándar para valorar el daño hepático, están entrando en uso técnicas más baratas y menos agresivas que pueden servir de utilidad en estudios presentes y futuros.

Antes de embarcarse en una hepatectomía mayor, es de rutina realizar una

evaluación del hígado, bien radiológicamente o bien mediante pruebas específicas de reserva funcional hepática, como la tasa de retención del verde indocianina, la prueba MEGX o LiMAX (113-115, 153). Krieger et al. (154) demostraron que los pacientes que recibieron quimioterapia preoperatoria tuvieron mayor probabilidad de tener una mayor retención de color verde indocianina a los 15 minutos en comparación con los que no recibieron quimioterapia (7.3 versus 3.5%,  $p < 0.001$ ). En el estudio ya comentado de Nakano et al. se demostró otro dato de gran interés. La tasa de retención de verde indocianina preoperatoria  $> 10\%$  es un predictor independiente de lesión sinusoidal ( $p = 0,019$ ). Así pues, si conseguimos evidenciar preoperatoriamente que un paciente determinado tiene un alto riesgo de lesión hepática inducida por quimioterapia, puede ser necesario modificar el procedimiento quirúrgico planificado para ahorrar más parénquima hepático, o bien utilizar medidas como la embolización venosa portal para aumentar el tamaño del futuro remanente hepático previsto, minimizando así el riesgo de insuficiencia hepática postoperatoria.

La identificación de pacientes de riesgo para desarrollar una lesión parenquimatosa después de la quimioterapia preoperatoria resulta difícil. A pesar de la creencia lógica de que la exposición prolongada a quimioterapia está relacionada con un aumento de la incidencia de la lesión, existen resultados contradictorios al respecto (108).



Aunque no podemos afirmarlo en nuestro estudio, dada la ausencia de pacientes con enfermedad por VHB o VHC en la muestra y el bajo número de enfermos con antecedente de enolismo, es posible que los pacientes con enfermedad hepática preexistente tengan un mayor riesgo de lesión parenquimatosa. Se reconoce cada vez más que la farmacogenómica puede desempeñar un papel clave en la determinación de la susceptibilidad del individuo a los efectos tóxicos de la quimioterapia. Por ejemplo, se ha encontrado que los pacientes con mutaciones en el gen UGT1A1 tienen un mayor riesgo de toxicidad sistémica por el irinotecán (155). De manera similar, la toxicidad por oxaliplatino se ha visto relacionada con mutaciones en los genes implicados en la reparación del daño del ADN y la conjugación de sus metabolitos con glutatión (156).

Se han identificado algunos factores de riesgo como valores alterados de gamma-glutamyltransferasa preoperatorios, la edad, el sexo femenino, la retención de verde de indocianina, el número de ciclos de quimioterapia y un intervalo corto de tiempo entre la quimioterapia y la cirugía. Sin embargo, no hemos encontrado relación en nuestra serie con factores analizados.

Un estudio reciente sugiere que el recuento plaquetario preoperatorio ( $<167.000$ ), y la relación entre AST y plaquetas (APRI) podría ser un índice no invasivo que prediga altos grados de SOS (99). Aunque no hemos analizado estos parámetros en la muestra, sería interesante para futuros estudios.

## **6.5 Valor del volumen esplénico como biomarcador**

La relación entre la esplenomegalia secundaria a hipertensión portal y la administración de fármacos quimioterápicos es un hecho conocido (88, 99, 141, 157). Sin embargo, las implicaciones de este fenómeno aún no están claras. Aunque la quimioterapia forma parte de la estrategia terapéutica de los pacientes con metástasis hepáticas de CCR, el predecir la relación con el daño hepático y sus secuelas es objeto de estudio en la actualidad. Se necesitan biomarcadores de toxicidad hepática que permitan documentar el riesgo operatorio de estos pacientes. En este sentido, algunos estudios actuales reportan el valor de la esplenomegalia (112, 157) y sugieren que la monitorización del volumen del bazo debería considerarse como biomarcador de riesgo quirúrgico.

Simpson et al. (122) concluyen, tras un análisis comparativo de 80 pacientes intervenidos por metástasis de CCR, que el incremento del volumen esplénico después de quimioterapia se relaciona con un aumento de complicaciones perioperatorias ( $p < 0,01$ ). Además, los pacientes con un incremento  $\geq 39\%$  del volumen presentan mayor tasa de complicaciones mayores ( $p < 0,01$ ). Por otro lado, observan que en el grupo control de pacientes con metástasis de CCR no tratados, existe un crecimiento mayor del bazo ( $p < 0,001$ ). Consideran que pudiera estar en relación con factores mecánicos o cambios inmunológicos, aunque sería un tema de estudio.

En concordancia con la literatura, nosotros observamos, al analizar el crecimiento del bazo basal-previo a la cirugía, que los pacientes que reciben quimioterapia neoadyuvante presentan un incremento del volumen mayor (crecimiento medio de 50,82 cc) que aquellos que no reciben tratamiento (crecimiento medio de 7,15 cc) siendo  $p=0,053$ . En términos de porcentaje de crecimiento, supone una diferencia de 26,3% frente a 7,5%. Aunque no se ha alcanzado en nuestra muestra un crecimiento  $\geq 39\%$  como reportan los estudios mencionados, sí que podemos afirmar que existe una diferencia clara entre ambos grupos.

Además, hemos podido comprobar cómo, tras la cirugía de las metástasis, se sigue observando esta tendencia. Si comparamos la diferencia en el crecimiento del bazo basal-1 mes tras cirugía, en el grupo que recibe quimioterapia neoadyuvante crece de media 93,3 cc, siendo este valor de 43,8 cc en el grupo sin quimioterapia ( $p=0,021$ ). A los 6 meses de la cirugía, aunque no alcanza significación estadística ( $p=0,94$ ), el valor continúa aumentado en el grupo que recibe neoadyuvancia. Sin embargo, es difícil sacar conclusiones precisas de estos datos, ya que la intervención quirúrgica puede condicionar cambios en el volumen esplénico per se.

Por otro lado, en el estudio realizado por Katayama et al. (121) se vió como la supervivencia global era menor en los pacientes en los que el bazo crece  $\geq 30\%$  antes de la resección (52% vs 28% supervivencia a 3 años,  $p<0,05$ ). Además, la supervivencia

libre de enfermedad también se vio acortada (11 vs 6 meses,  $p < 0.05$ ). En nuestro trabajo no hemos alcanzado un incremento  $\geq 30\%$  antes de la resección, por lo que no podemos corroborar estos resultados. Sin embargo sí que vemos que existe una tendencia de disminución de supervivencia en aquellos pacientes que presentan incremento del bazo, aunque no existe significación estadística ( $p=0,82$ ). Además, al analizar las curvas de supervivencia en relación al incremento del bazo y el daño histológico de forma conjunta, vemos que los pacientes que presentan SOS o esteatosis asociado a un crecimiento esplénico sobreviven menos que aquellos que no presentan cambios en el volumen, aunque no alcanza significación estadística.

Con estos resultados, quizá nos podríamos plantear un cambio de la estrategia terapéutica de pacientes concretos, en cuanto a sugerir o no una cirugía, dado el gran impacto que tiene en términos de supervivencia y en el acortamiento del período libre de enfermedad.

Aunque es poco frecuente, se han descrito casos en la literatura de fallo hepático después de tratamiento con oxaliplatino (138). Estos pacientes desarrollan hipertensión portal, ascitis y varices esofágicas secundarias, con consecuente aumento del volumen esplénico. Todo ello se ha relacionado con el daño sinusoidal producido (SOS), observándose también un aumento de la morbilidad postoperatoria (en particular más transfusiones sanguíneas y aumento de la estancia hospitalaria) (91, 108, 116, 158).

Así, Overman et al. demostraron que la quimioterapia basada en oxaliplatino puede resultar en un incremento del tamaño del bazo, dosis dependiente, reversible y que se correlaciona con el grado de SOS (112). Estos autores sugieren que aquellos pacientes con un aumento de 50 % o más del volumen esplénico, tienen un riesgo elevado de daño sinusoidal y podrían ser considerados para biopsia hepática percutánea para evaluar el grado de SOS, la medición de presión venosa portal o embolización portal para valorar la capacidad de regeneración del hígado (89, 159, 160). El estudio del daño hepático podría servir de marcador para optimizar el momento adecuado y la extensión de la cirugía. También se ven estos resultados en el estudio de Katayama et al. mencionado anteriormente. Se evidencia que el incremento del bazo se relaciona con la presencia de SOS.

Existe hasta la fecha escasa información sobre otras líneas de quimioterapia y los cambios que puedan producir en el volumen esplénico. Angitapalli et al. (157) muestran un crecimiento significativamente mayor en los pacientes que reciben FOLFOX que aquellos que solo reciben 5-FU (media de crecimiento de 45,7 vs 16,3%,  $p=0,0069$ ). Sin embargo, no analiza la relación con el daño histológico producido.

Imai et al. (120) demuestran en su serie que aquellos pacientes que a los que se administra la combinación de ambas líneas no presentan incremento del volumen esplénico, a diferencia del grupo que recibe FOLFOX ( $p<0,0001$ ). Sin embargo, no

hemos encontrado esta relación en nuestra serie.

Hasta la fecha, sólo se han publicado dos estudios que relacionen el incremento del volumen esplénico tras quimioterapia y su correlación con los daños histológicos producidos (112, 120). En ambos se analiza la relación con el grado de SOS, evidenciando datos significativamente estadísticos. Aunque haya poca literatura al respecto, en nuestra serie hemos encontrado los mismos resultados. Al analizar los cambios de volumen esplénico en relación con el daño histológico, hemos evidenciado una tendencia a presentar un mayor crecimiento del bazo en aquellos pacientes con SOS (70cc vs 21 cc con  $p=0,12$ ).

Lo que sí resulta interesante, es que no existe ningún estudio publicado que relacione los cambios del volumen en relación a otros tipos de daño hepático. Todos los trabajos realizados hasta ahora, están basados en la teoría de que la HTP se produce por un daño a nivel del sinusoides hepático. Sin embargo, la HTP también podría deberse a los cambios de tipo esteatosis/esteatohepatitis que constituyen un estado precirrótico y pudiendo desembocar en la misma situación de esplenomegalia.

Así, en nuestro estudio sí que evidenciamos una relación estadísticamente significativa entre la presencia de esteatosis y el incremento del tamaño del bazo basal-preoperatorio ( $p= 0.036$ ). Consideramos que ello podría abrir una nueva e interesante línea de investigación que no ha sido iniciada hasta la fecha.

En este sentido, el uso de una técnica no invasiva como la tomografía computarizada podría servir para seleccionar pacientes con un riesgo aumentado de daño hepático, y por tanto con menor reserva funcional hepática. En la línea de alcanzar un plan terapéutico cada vez más individualizado, podría determinar qué pacientes se benefician de una biopsia hepática preoperatoria para corroborar el daño histológico y así replantear nuestra actitud quirúrgica. Además, podría modificar la tendencia actual de considerar un remanente hepático suficiente de un 30% en los pacientes tratados con quimioterapia y un 40% en los hígados sin terapia sistémica.

## VII. CONCLUSIONES



1. Los pacientes que reciben quimioterapia neoadyuvante a la cirugía de las metástasis hepáticas, presentan un incremento del volumen esplénico mayor que aquellos que no reciben quimioterapia.
2. El incremento del volumen esplénico continúa al mes y 6 meses del tratamiento quirúrgico, en los pacientes que reciben tratamiento quimioterápico. Sin embargo, no hemos podido establecer si la variable de la cirugía influye en los cambios en el volumen esplénico, o es debido exclusivamente a la quimioterapia neo y adyuvante administrada.
3. El incremento del volumen esplénico se correlaciona con el daño histológico producido por la quimioterapia. Esta relación se evidencia tanto con el síndrome de obstrucción sinusoidal como con la enfermedad hepática grasa no alcohólica.
4. Los pacientes en los que se evidencia daño histológico asociado a un incremento del volumen esplénico, presentan una supervivencia menor que aquellos en los que no se produce crecimiento esplénico.
5. No hay relación en nuestra serie entre los cambios de volumen esplénico y las complicaciones postoperatorias.

## VIII. BIBLIOGRAFÍA

1. Bismuth H, Adam R, Levi F, Farabos C, Waechter F, Castaing D, et al. Resection of nonresectable liver metastases from colorectal cancer after neoadjuvant chemotherapy. *Annals of surgery*. 1996 Oct;224(4):509-20.
2. Masi G, Vasile E, Loupakis F, Cupini S, Fornaro L, Baldi G, et al. Randomized trial of two induction chemotherapy regimens in metastatic colorectal cancer: an updated analysis. *Journal of the National Cancer Institute*. 2011 Jan 5;103(1):21-30.
3. Sanoff HK, Sargent DJ, Campbell ME, Morton RF, Fuchs CS, Ramanathan RK, et al. Five-year data and prognostic factor analysis of oxaliplatin and irinotecan combinations for advanced colorectal cancer: N9741. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2008 Dec 10;26(35):5721-7.
4. Scheele J, Stangl R, Altendorf-Hofmann A. Hepatic metastases from colorectal carcinoma: impact of surgical resection on the natural history. *The British journal of surgery*. 1990 Nov;77(11):1241-6.
5. Stangl R, Altendorf-Hofmann A, Charnley RM, Scheele J. Factors influencing the natural history of colorectal liver metastases. *Lancet*. 1994 Jun 4;343(8910):1405-10.
6. Tournigand C, Andre T, Achille E, Lledo G, Flesh M, Mery-Mignard D, et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2004 Jan 15;22(2):229-37.
7. Van Cutsem E, Kohne CH, Hitre E, Zaluski J, Chang Chien CR, Makhson A, et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *The New England journal of medicine*. 2009 Apr 2;360(14):1408-17.
8. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, Poston GJ, Schlag PM, Rougier P, et al. Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2008 Mar 22;371(9617):1007-16.
9. Abdalla EK, Vauthey JN, Ellis LM, Ellis V, Pollock R, Broglio KR, et al. Recurrence and outcomes following hepatic resection, radiofrequency ablation, and combined resection/ablation for colorectal liver metastases. *Annals of surgery*. 2004 Jun;239(6):818-25.

10. Choti MA, Sitzmann JV, Tiburi MF, Sumetchotimetha W, Rangsri R, Schulick RD, et al. Trends in long-term survival following liver resection for hepatic colorectal metastases. *Annals of surgery*. 2002 Jun;235(6):759-66.
11. Jonas S, Thelen A, Benckert C, Spinelli A, Sammain S, Neumann U, et al. Extended resections of liver metastases from colorectal cancer. *World journal of surgery*. 2007 Mar;31(3):511-21.
12. Nordlinger B, Guiguet M, Vaillant JC, Balladur P, Boudjema K, Bachellier P, et al. Surgical resection of colorectal carcinoma metastases to the liver. A prognostic scoring system to improve case selection, based on 1568 patients. *Association Francaise de Chirurgie. Cancer*. 1996 Apr 1;77(7):1254-62.
13. Shah SA, Bromberg R, Coates A, Rempel E, Simunovic M, Gallinger S. Survival after liver resection for metastatic colorectal carcinoma in a large population. *Journal of the American College of Surgeons*. 2007 Nov;205(5):676-83.
14. Parks R, Gonen M, Kemeny N, Jarnagin W, D'Angelica M, DeMatteo R, et al. Adjuvant chemotherapy improves survival after resection of hepatic colorectal metastases: analysis of data from two continents. *Journal of the American College of Surgeons*. 2007 May;204(5):753-61.
15. Portier G, Elias D, Bouche O, Rougier P, Bosset JF, Saric J, et al. Multicenter randomized trial of adjuvant fluorouracil and folinic acid compared with surgery alone after resection of colorectal liver metastases: FFCD ACHBTH AURC 9002 trial. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2006 Nov 1;24(31):4976-82.
16. Fernandez FG, Drebin JA, Linehan DC, Dehdashti F, Siegel BA, Strasberg SM. Five-year survival after resection of hepatic metastases from colorectal cancer in patients screened by positron emission tomography with F-18 fluorodeoxyglucose (FDG-PET). *Annals of surgery*. 2004 Sep;240(3):438-47.
17. Hughes KS, Simon R, Songhorabodi S, Adson MA, Ilstrup DM, Fortner JG, et al. Resection of the liver for colorectal carcinoma metastases: a multi-institutional study of patterns of recurrence. *Surgery*. 1986 Aug;100(2):278-84.
18. Scheele J, Stang R, Altendorf-Hofmann A, Paul M. Resection of colorectal liver metastases. *World journal of surgery*. 1995 Jan-Feb;19(1):59-71.

19. Yoon SS, Tanabe KK. Multidisciplinary management of metastatic colorectal cancer. *Surgical oncology*. 1998 Nov-Dec;7(3-4):197-207.
20. Cummings LC, Payes JD, Cooper GS. Survival after hepatic resection in metastatic colorectal cancer: a population-based study. *Cancer*. 2007 Feb 15;109(4):718-26.
21. Fong Y, Fortner J, Sun RL, Brennan MF, Blumgart LH. Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases. *Annals of surgery*. 1999 Sep;230(3):309-18.
22. Iwatsuki S, Dvorchik I, Madariaga JR, Marsh JW, Dodson F, Bonham AC, et al. Hepatic resection for metastatic colorectal adenocarcinoma: a proposal of a prognostic scoring system. *Journal of the American College of Surgeons*. 1999 Sep;189(3):291-9.
23. Jamison RL, Donohue JH, Nagorney DM, Rosen CB, Harmsen WS, Ilstrup DM. Hepatic resection for metastatic colorectal cancer results in cure for some patients. *Archives of surgery*. 1997 May;132(5):505-10.
24. Khatri VP, Petrelli NJ, Belghiti J. Extending the frontiers of surgical therapy for hepatic colorectal metastases: is there a limit? *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2005 Nov 20;23(33):8490-9.
25. Kopetz S, Chang GJ, Overman MJ, Eng C, Sargent DJ, Larson DW, et al. Improved survival in metastatic colorectal cancer is associated with adoption of hepatic resection and improved chemotherapy. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009 Aug 1;27(22):3677-83.
26. Morris EJ, Forman D, Thomas JD, Quirke P, Taylor EF, Fairley L, et al. Surgical management and outcomes of colorectal cancer liver metastases. *The British journal of surgery*. 2010 Jul;97(7):1110-8.
27. Rees M, Tekkis PP, Welsh FK, O'Rourke T, John TG. Evaluation of long-term survival after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: a multifactorial model of 929 patients. *Annals of surgery*. 2008 Jan;247(1):125-35.
28. Simmonds PC, Primrose JN, Colquitt JL, Garden OJ, Poston GJ, Rees M. Surgical resection of hepatic metastases from colorectal cancer: a systematic review of published studies. *British journal of cancer*. 2006 Apr 10;94(7):982-99.

29. Wei AC, Greig PD, Grant D, Taylor B, Langer B, Gallinger S. Survival after hepatic resection for colorectal metastases: a 10-year experience. *Annals of surgical oncology*. 2006 May;13(5):668-76.
30. de Jong MC, Pulitano C, Ribero D, Strub J, Mentha G, Schulick RD, et al. Rates and patterns of recurrence following curative intent surgery for colorectal liver metastasis: an international multi-institutional analysis of 1669 patients. *Annals of surgery*. 2009 Sep;250(3):440-8.
31. de Haas RJ, Wicherts DA, Flores E, Azoulay D, Castaing D, Adam R. R1 resection by necessity for colorectal liver metastases: is it still a contraindication to surgery? *Annals of surgery*. 2008 Oct;248(4):626-37.
32. Minagawa M, Makuuchi M, Torzilli G, Takayama T, Kawasaki S, Kosuge T, et al. Extension of the frontiers of surgical indications in the treatment of liver metastases from colorectal cancer: long-term results. *Annals of surgery*. 2000 Apr;231(4):487-99.
33. Torras J, Figueres J. Metástasis hepáticas de carcinoma colorrectal. *Cirugía Española*. 2003;73(1):68-73.
34. Azoulay D, Castaing D, Smail A, Adam R, Cailliez V, Laurent A, et al. Resection of nonresectable liver metastases from colorectal cancer after percutaneous portal vein embolization. *Annals of surgery*. 2000 Apr;231(4):480-6.
35. López-Ben S, Figueras J, Lama C, Busquets J, Domínguez J, Sancho C, et al. Resultados clínicos de la utilización de la oclusión portal preoperatoria en el tratamiento quirúrgico de las metástasis hepáticas. *Cirugía Española*. 2001;70(3):152-6.
36. Wicherts DA, Miller R, de Haas RJ, Bitsakou G, Vibert E, Veilhan LA, et al. Long-term results of two-stage hepatectomy for irresectable colorectal cancer liver metastases. *Annals of surgery*. 2008 Dec;248(6):994-1005.
37. Schnitzbauer AA, Lang SA, Goessmann H, Nadalin S, Baumgart J, Farkas SA, et al. Right portal vein ligation combined with in situ splitting induces rapid left lateral liver lobe hypertrophy enabling 2-staged extended right hepatic resection in small-for-size settings. *Annals of surgery*. 2012 Mar;255(3):405-14.
38. Williams CD, Grady WM, Zullig LL. Use of NCCN Guidelines, Other Guidelines, and Biomarkers for Colorectal Cancer Screening. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN*. 2016 Nov;14(11):1479-85.

39. Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, Sobrero A, Van Krieken JH, Aderka D, et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2016 Aug;27(8):1386-422.
40. Vreugdenburg TD, Ma N, Duncan JK, Riitano D, Cameron AL, Maddern GJ. Comparative diagnostic accuracy of hepatocyte-specific gadoxetic acid (Gd-EOB-DTPA) enhanced MR imaging and contrast enhanced CT for the detection of liver metastases: a systematic review and meta-analysis. *International journal of colorectal disease*. 2016 Nov;31(11):1739-49.
41. Berri RN, Abdalla EK. Curable metastatic colorectal cancer: recommended paradigms. *Current oncology reports*. 2009 May;11(3):200-8. PubMed PMID: 19336012.
42. Kornprat P, Jarnagin WR, Gonen M, DeMatteo RP, Fong Y, Blumgart LH, et al. Outcome after hepatectomy for multiple (four or more) colorectal metastases in the era of effective chemotherapy. *Annals of surgical oncology*. 2007 Mar;14(3):1151-60.
43. Malik HZ, Hamady ZZ, Adair R, Finch R, Al-Mukhtar A, Toogood GJ, et al. Prognostic influence of multiple hepatic metastases from colorectal cancer. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*. 2007 May;33(4):468-73.
44. Pawlik TM, Abdalla EK, Ellis LM, Vauthey JN, Curley SA. Debunking dogma: surgery for four or more colorectal liver metastases is justified. *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract*. 2006 Feb;10(2):240-8.
45. Weber SM, Jarnagin WR, DeMatteo RP, Blumgart LH, Fong Y. Survival after resection of multiple hepatic colorectal metastases. *Annals of surgical oncology*. 2000 Oct;7(9):643-50.
46. Bolton JS, Fuhrman GM. Survival after resection of multiple bilobar hepatic metastases from colorectal carcinoma. *Annals of surgery*. 2000 May;231(5):743-51.
47. Pawlik TM, Scoggins CR, Zorzi D, Abdalla EK, Andres A, Eng C, et al. Effect of surgical margin status on survival and site of recurrence after hepatic resection for colorectal metastases. *Annals of surgery*. 2005 May;241(5):715-22.

48. Adam R, de Haas RJ, Wicherts DA, Aloia TA, Delvart V, Azoulay D, et al. Is hepatic resection justified after chemotherapy in patients with colorectal liver metastases and lymph node involvement? *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2008 Aug 1;26(22):3672-80.
49. Pulitano C, Bodingbauer M, Aldrighetti L, Choti MA, Castillo F, Schulick RD, et al. Colorectal liver metastasis in the setting of lymph node metastasis: defining the benefit of surgical resection. *Annals of surgical oncology*. 2012 Feb;19(2):435-42.
50. Rau C, Blanc B, Ronot M, Dokmak S, Aussilhou B, Faivre S, et al. Neither preoperative computed tomography nor intra-operative examination can predict metastatic lymph node in the hepatic pedicle in patients with colorectal liver metastasis. *Annals of surgical oncology*. 2012 Jan;19(1):163-8.
51. Jaeck D, Nakano H, Bachellier P, Inoue K, Weber JC, Oussoultzoglou E, et al. Significance of hepatic pedicle lymph node involvement in patients with colorectal liver metastases: a prospective study. *Annals of surgical oncology*. 2002 Jun;9(5):430-8.
52. Vigano L, Capussotti L, Lapointe R, Barroso E, Hubert C, Giuliani F, et al. Early recurrence after liver resection for colorectal metastases: risk factors, prognosis, and treatment. A LiverMetSurvey-based study of 6,025 patients. *Annals of surgical oncology*. 2014 Apr;21(4):1276-86.
53. Pulitano C, Bodingbauer M, Aldrighetti L, de Jong MC, Castillo F, Schulick RD, et al. Liver resection for colorectal metastases in presence of extrahepatic disease: results from an international multi-institutional analysis. *Annals of surgical oncology*. 2011 May;18(5):1380-8.
54. Miller G, Biernacki P, Kemeny NE, Gonen M, Downey R, Jarnagin WR, et al. Outcomes after resection of synchronous or metachronous hepatic and pulmonary colorectal metastases. *Journal of the American College of Surgeons*. 2007 Aug;205(2):231-8.
55. Brouquet A, Vauthey JN, Contreras CM, Walsh GL, Vaporciyan AA, Swisher SG, et al. Improved survival after resection of liver and lung colorectal metastases compared with liver-only metastases: a study of 112 patients with limited lung metastatic disease. *Journal of the American College of Surgeons*. 2011 Jul;213(1):62-9.



56. Folprecht G, Grothey A, Alberts S, Raab HR, Kohne CH. Neoadjuvant treatment of unresectable colorectal liver metastases: correlation between tumour response and resection rates. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2005 Aug;16(8):1311-9.
57. Khatri VP, Chee KG, Petrelli NJ. Modern multimodality approach to hepatic colorectal metastases: solutions and controversies. *Surgical oncology*. 2007 Jul;16(1):71-83.
58. Giessen C, Laubender RP, Ankerst DP, Stintzing S, Modest DP, Mansmann U, et al. Progression-free survival as a surrogate endpoint for median overall survival in metastatic colorectal cancer: literature-based analysis from 50 randomized first-line trials. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2013 Jan 1;19(1):225-35..
59. Grothey A, Hedrick EE, Mass RD, Sarkar S, Suzuki S, Ramanathan RK, et al. Response-independent survival benefit in metastatic colorectal cancer: a comparative analysis of N9741 and AVF2107. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2008 Jan 10;26(2):183-9.
60. Siena S, Peeters M, Van Cutsem E, Humblet Y, Conte P, Bajetta E, et al. Association of progression-free survival with patient-reported outcomes and survival: results from a randomised phase 3 trial of panitumumab. *British journal of cancer*. 2007 Dec 3;97(11):1469-74.
61. Roberts KJ, White A, Cockbain A, Hodson J, Hidalgo E, Toogood GJ, et al. Performance of prognostic scores in predicting long-term outcome following resection of colorectal liver metastases. *The British journal of surgery*. 2014 Jun;101(7):856-66.
62. Zakaria S, Donohue JH, Que FG, Farnell MB, Schleck CD, Ilstrup DM, et al. Hepatic resection for colorectal metastases: value for risk scoring systems? *Annals of surgery*. 2007 Aug;246(2):183-91.
63. Schreckenbach T, Malkomes P, Bechstein WO, Woeste G, Schnitzbauer AA, Ulrich F. The clinical relevance of the Fong and the Nordlinger scores in the era of effective neoadjuvant chemotherapy for colorectal liver metastasis. *Surgery today*. 2015 Dec;45(12):1527-34.

64. Blazer DG, 3rd, Kishi Y, Maru DM, Kopetz S, Chun YS, Overman MJ, et al. Pathologic response to preoperative chemotherapy: a new outcome end point after resection of hepatic colorectal metastases. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2008 Nov 20;26(33):5344-51.
65. Margonis GA, Spolverato G, Kim Y, Karagkounis G, Choti MA, Pawlik TM. Effect of KRAS Mutation on Long-Term Outcomes of Patients Undergoing Hepatic Resection for Colorectal Liver Metastases. *Annals of surgical oncology*. 2015 Dec;22(13):4158-65.
66. Meguid RA, Slidell MB, Wolfgang CL, Chang DC, Ahuja N. Is there a difference in survival between right- versus left-sided colon cancers? *Annals of surgical oncology*. 2008 Sep;15(9):2388-94.
67. Benedix F, Kube R, Meyer F, Schmidt U, Gastinger I, Lippert H, et al. Comparison of 17,641 patients with right- and left-sided colon cancer: differences in epidemiology, perioperative course, histology, and survival. *Diseases of the colon and rectum*. 2010 Jan;53(1):57-64.
68. Nawa T, Kato J, Kawamoto H, Okada H, Yamamoto H, Kohno H, et al. Differences between right- and left-sided colon cancer in patient characteristics, cancer morphology and histology. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2008 Mar;23(3):418-23.
69. Dizon DS, Krilov L, Cohen E, Gangadhar T, Ganz PA, Hensing TA, et al. Clinical Cancer Advances 2016: Annual Report on Progress Against Cancer From the American Society of Clinical Oncology. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2016 Mar 20;34(9):987-1011.
70. Andreou A, Kopetz S, Maru DM, Chen SS, Zimmitti G, Brouquet A, et al. Adjuvant chemotherapy with FOLFOX for primary colorectal cancer is associated with increased somatic gene mutations and inferior survival in patients undergoing hepatectomy for metachronous liver metastases. *Annals of surgery*. 2012 Oct;256(4):642-50.
71. Meta-analysis Group In C, Piedbois P, Rougier P, Buyse M, Pignon J, Ryan L, et al. Efficacy of intravenous continuous infusion of fluorouracil compared with bolus

administration in advanced colorectal cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1998 Jan;16(1):301-8.

72. de Gramont A, Figer A, Seymour M, Homerin M, Hmissi A, Cassidy J, et al. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2000 Aug;18(16):2938-47.

73. Goldberg RM, Sargent DJ, Morton RF, Fuchs CS, Ramanathan RK, Williamson SK, et al. A randomized controlled trial of fluorouracil plus leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2004 Jan 01;22(1):23-30.

74. Chen K, Gong Y, Zhang Q, Shen Y, Zhou T. Efficacy and safety of addition of bevacizumab to FOLFIRI or irinotecan/bolus 5-FU/LV (IFL) in patients with metastatic colorectal cancer: A meta-analysis. *Medicine*. 2016 Nov;95(46):e5221.

75. Sobrero A, Ackland S, Clarke S, Perez-Carrion R, Chiara S, Gapski J, et al. Phase IV study of bevacizumab in combination with infusional fluorouracil, leucovorin and irinotecan (FOLFIRI) in first-line metastatic colorectal cancer. *Oncology*. 2009;77(2):113-9.

76. Petrelli F, Borgonovo K, Cabiddu M, Ghilardi M, Lonati V, Maspero F, et al. FOLFIRI-bevacizumab as first-line chemotherapy in 3500 patients with advanced colorectal cancer: a pooled analysis of 29 published trials. *Clinical colorectal cancer*. 2013 Sep;12(3):145-51.

77. Folprecht G, Gruenberger T, Bechstein WO, Raab HR, Lordick F, Hartmann JT, et al. Tumour response and secondary resectability of colorectal liver metastases following neoadjuvant chemotherapy with cetuximab: the CELIM randomised phase 2 trial. *The Lancet Oncology*. 2010 Jan;11(1):38-47.

78. Gruenberger T, Bridgewater J, Chau I, Garcia Alfonso P, Rivoire M, Mudan S, et al. Bevacizumab plus mFOLFOX-6 or FOLFOXIRI in patients with initially unresectable liver metastases from colorectal cancer: the OLIVIA multinational randomised phase II trial. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2015 Apr;26(4):702-8..

79. Masi G, Loupakis F, Salvatore L, Fornaro L, Cremolini C, Cupini S, et al. Bevacizumab with FOLFOXIRI (irinotecan, oxaliplatin, fluorouracil, and folinate) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a phase 2 trial. *The Lancet Oncology*. 2010 Sep;11(9):845-52.
80. Gruenberger B, Tamandl D, Schueller J, Scheithauer W, Zielinski C, Herbst F, et al. Bevacizumab, capecitabine, and oxaliplatin as neoadjuvant therapy for patients with potentially curable metastatic colorectal cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2008 Apr 10;26(11):1830-5.
81. Garufi C, Torsello A, Tumolo S, Ettore GM, Zeuli M, Campanella C, et al. Cetuximab plus chronomodulated irinotecan, 5-fluorouracil, leucovorin and oxaliplatin as neoadjuvant chemotherapy in colorectal liver metastases: POCHER trial. *British journal of cancer*. 2010 Nov 09;103(10):1542-7.
82. Wong R, Cunningham D, Barbachano Y, Saffery C, Valle J, Hickish T, et al. A multicentre study of capecitabine, oxaliplatin plus bevacizumab as perioperative treatment of patients with poor-risk colorectal liver-only metastases not selected for upfront resection. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2011 Sep;22(9):2042-8.
83. Adam R, Hoti E, Folprecht G, Benson AB. Accomplishments in 2008 in the management of curable metastatic colorectal cancer. *Gastrointestinal cancer research : GCR*. 2009 Sep;3(5 Supplement 2):S15-22.
84. Adam R, Wicherts DA, de Haas RJ, Ciaccio O, Levi F, Paule B, et al. Patients with initially unresectable colorectal liver metastases: is there a possibility of cure? *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009 Apr 10;27(11):1829-35.
85. Fernandez FG, Ritter J, Goodwin JW, Linehan DC, Hawkins WG, Strasberg SM. Effect of steatohepatitis associated with irinotecan or oxaliplatin pretreatment on resectability of hepatic colorectal metastases. *Journal of the American College of Surgeons*. 2005 Jun;200(6):845-53.
86. Parikh AA, Gentner B, Wu TT, Curley SA, Ellis LM, Vauthey JN. Perioperative complications in patients undergoing major liver resection with or without neoadjuvant

chemotherapy. *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract*. 2003 Dec;7(8):1082-8.

87. Kooby DA, Fong Y, Suriawinata A, Gonen M, Allen PJ, Klimstra DS, et al. Impact of steatosis on perioperative outcome following hepatic resection. *Journal of gastrointestinal surgery: official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract*. 2003 Dec;7(8):1034-44.

88. Rubbia-Brandt L, Audard V, Sartoretti P, Roth AD, Brezault C, Le Charpentier M, et al. Severe hepatic sinusoidal obstruction associated with oxaliplatin-based chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2004 Mar;15(3):460-6.

89. Bilchik AJ, Poston G, Curley SA, Strasberg S, Saltz L, Adam R, et al. Neoadjuvant chemotherapy for metastatic colon cancer: a cautionary note. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2005 Dec 20;23(36):9073-8.

90. Vauthey JN, Pawlik TM, Ribero D, Wu TT, Zorzi D, Hoff PM, et al. Chemotherapy regimen predicts steatohepatitis and an increase in 90-day mortality after surgery for hepatic colorectal metastases. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2006 May 1;24(13):2065-72.

91. Aloia T, Sebagh M, Plasse M, Karam V, Levi F, Giacchetti S, et al. Liver histology and surgical outcomes after preoperative chemotherapy with fluorouracil plus oxaliplatin in colorectal cancer liver metastases. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2006 Nov 1;24(31):4983-90.

92. Hubert C, Sempoux C, Horsmans Y, Rahier J, Humblet Y, Machiels JP, et al. Nodular regenerative hyperplasia: a deleterious consequence of chemotherapy for colorectal liver metastases? *Liver international: official journal of the International Association for the Study of the Liver*. 2007 Sep;27(7):938-43.

93. Ward J, Guthrie JA, Sheridan MB, Boyes S, Smith JT, Wilson D, et al. Sinusoidal obstructive syndrome diagnosed with superparamagnetic iron oxide-enhanced magnetic resonance imaging in patients with chemotherapy-treated colorectal liver metastases. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2008 Sep 10;26(26):4304-10.

94. Pawlik TM, Olin K, Gleisner AL, Torbenson M, Schulick R, Choti MA. Preoperative chemotherapy for colorectal liver metastases: impact on hepatic histology and postoperative outcome. *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract*. 2007 Jul;11(7):860-8.
95. Robinson SM, Wilson CH, Burt AD, Manas DM, White SA. Chemotherapy-associated liver injury in patients with colorectal liver metastases: a systematic review and meta-analysis. *Annals of surgical oncology*. 2012 Dec;19(13):4287-99.
96. Rubbia-Brandt L. Sinusoidal obstruction syndrome. *Clinics in liver disease*. 2010 Nov;14(4):651-68.
97. Hubert C, Fervaille C, Sempoux C, Horsmans Y, Humblet Y, Machiels JP, et al. Prevalence and clinical relevance of pathological hepatic changes occurring after neoadjuvant chemotherapy for colorectal liver metastases. *Surgery*. 2010 Feb;147(2):185-94.
98. Pulitano C, Aldrighetti L, Arru M, Vitali G, Ronzoni M, Catena M, et al. Influence of preoperative chemotherapy on the risk of major hepatectomy for colorectal liver metastases. *Annals of surgery*. 2006 Nov;244(5):833-5.
99. Soubrane O, Brouquet A, Zalinski S, Terris B, Brezault C, Mallet V, et al. Predicting high grade lesions of sinusoidal obstruction syndrome related to oxaliplatin-based chemotherapy for colorectal liver metastases: correlation with post-hepatectomy outcome. *Annals of surgery*. 2010 Mar;251(3):454-60.
100. Morris-Stiff G, White AD, Gomez D, Cameron IC, Farid S, Toogood GJ, et al. Nodular regenerative hyperplasia (NRH) complicating oxaliplatin chemotherapy in patients undergoing resection of colorectal liver metastases. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*. 2014 Aug;40(8):1016-20.
101. Farrell GC, Larter CZ. Nonalcoholic fatty liver disease: from steatosis to cirrhosis. *Hepatology*. 2006 Feb;43(2 Suppl 1):S99-S112.
102. Hubscher SG. Histological assessment of non-alcoholic fatty liver disease. *Histopathology*. 2006 Nov;49(5):450-65.
103. Ong JP, Younossi ZM. Epidemiology and natural history of NAFLD and NASH. *Clinics in liver disease*. 2007 Feb;11(1):1-16, vii.

104. Browning JD, Szczepaniak LS, Dobbins R, Nuremberg P, Horton JD, Cohen JC, et al. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity. *Hepatology*. 2004 Dec;40(6):1387-95.
105. Day CP, James OF. Steatohepatitis: a tale of two "hits"? *Gastroenterology*. 1998 Apr;114(4):842-5.
106. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, Behling C, Contos MJ, Cummings OW, et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2005 Jun;41(6):1313-21.
107. Gomez Dorronsoro ML, Vera R, Ortega L, Plaza C, Miquel R, Garcia M, et al. Recommendations of a group of experts for the pathological assessment of tumour regression of liver metastases of colorectal cancer and damage of non-tumour liver tissue after neoadjuvant therapy. *Clinical & translational oncology : official publication of the Federation of Spanish Oncology Societies and of the National Cancer Institute of Mexico*. 2014 Mar;16(3):234-42.
108. Nakano H, Oussoultzoglou E, Rosso E, Casnedi S, Chenard-Neu MP, Dufour P, et al. Sinusoidal injury increases morbidity after major hepatectomy in patients with colorectal liver metastases receiving preoperative chemotherapy. *Annals of surgery*. 2008 Jan;247(1):118-24.
109. Scoggins CR, Campbell ML, Landry CS, Slomiany BA, Woodall CE, McMasters KM, et al. Preoperative chemotherapy does not increase morbidity or mortality of hepatic resection for colorectal cancer metastases. *Annals of surgical oncology*. 2009 Jan;16(1):35-41.
110. Welsh FK, Tilney HS, Tekkis PP, John TG, Rees M. Safe liver resection following chemotherapy for colorectal metastases is a matter of timing. *British journal of cancer*. 2007 Apr 10;96(7):1037-42. PubMed PMID: 17353923.
111. Kishi Y, Zorzi D, Contreras CM, Maru DM, Kopetz S, Ribero D, et al. Extended preoperative chemotherapy does not improve pathologic response and increases postoperative liver insufficiency after hepatic resection for colorectal liver metastases. *Annals of surgical oncology*. 2010 Nov;17(11):2870-6.
112. Overman MJ, Maru DM, Charnsangavej C, Loyer EM, Wang H, Pathak P, et al. Oxaliplatin-mediated increase in spleen size as a biomarker for the development of

hepatic sinusoidal injury. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2010 May 20;28(15):2549-55.

113. Stockmann M, Lock JF, Malinowski M, Niehues SM, Seehofer D, Neuhaus P. The LiMAx test: a new liver function test for predicting postoperative outcome in liver surgery. *HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association*. 2010 Mar;12(2):139-46.

114. Morris-Stiff G, Gomez D, Prasad R. Quantitative assessment of hepatic function and its relevance to the liver surgeon. *Journal of gastrointestinal surgery: official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract*. 2009 Feb;13(2):374-85.

115. Lorf T, Schnitzbauer AA, Schaefer SK, Scherer MN, Schlitt HJ, Oellerich M, et al. Prognostic value of the monoethylglycinexylidide (MEGX)-test prior to liver resection. *Hepato-gastroenterology*. 2008 Mar-Apr;55(82-83):539-43.

116. Kandutsch S, Klinger M, Hacker S, Wrba F, Gruenberger B, Gruenberger T. Patterns of hepatotoxicity after chemotherapy for colorectal cancer liver metastases. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*. 2008 Nov;34(11):1231-6.

117. Chun YS, Laurent A, Maru D, Vauthey JN. Management of chemotherapy-associated hepatotoxicity in colorectal liver metastases. *The Lancet Oncology*. 2009 Mar;10(3):278-86.

118. Karoui M, Penna C, Amin-Hashem M, Mitry E, Benoist S, Franc B, et al. Influence of preoperative chemotherapy on the risk of major hepatectomy for colorectal liver metastases. *Annals of surgery*. 2006 Jan;243(1):1-7.

119. Park S, Kim HY, Kim H, Park JH, Kim JH, Kim KH, et al. Changes in Noninvasive Liver Fibrosis Indices and Spleen Size During Chemotherapy: Potential Markers for Oxaliplatin-Induced Sinusoidal Obstruction Syndrome. *Medicine*. 2016 Jan;95(2):e2454.

120. Imai K, Emi Y, Iyama KI, Beppu T, Ogata Y, Kakeji Y, et al. Splenic volume may be a useful indicator of the protective effect of bevacizumab against oxaliplatin-induced hepatic sinusoidal obstruction syndrome. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*. 2014 May;40(5):559-66.



121. Katayama M, Nakano H, Kishi S, Kobayashi S, Koizumi S, Fukunaga T, et al. A splenic volume increase due to preoperative chemotherapy may impair the long-term outcome after hepatectomy in patients with initially non-optimally resectable colorectal cancer liver metastases. *Hepato-gastroenterology*. 2013 Sep;60(126):1420-5.
122. Simpson AL, Leal JN, Pugalenth A, Allen PJ, DeMatteo RP, Fong Y, et al. Chemotherapy-induced splenic volume increase is independently associated with major complications after hepatic resection for metastatic colorectal cancer. *Journal of the American College of Surgeons*. 2015 Mar;220(3):271-80.
123. Fraker DL. Spleen. *Greenfield's surgery: Scientific principles and practice*. ed 4 2006 Lippincott Williams & Wilkins Philadelphia 1222. 2006.
124. Shurin SB. The spleen and its disorders. *Hematology: Basic principles and practice*. ed 5 Elsevier Philadelphia 2008.
125. Arakawa Y, Shimada M, Utsunomiya T, Imura S, Morine Y, Ikemoto T, et al. Bevacizumab improves splenomegaly and decreases production of hyaluronic acid after L-OHP based chemotherapy. *Anticancer research*. 2014 Apr;34(4):1953-8.
126. Garcia-Pagan JC, Gracia-Sancho J, Bosch J. Functional aspects on the pathophysiology of portal hypertension in cirrhosis. *Journal of hepatology*. 2012 Aug;57(2):458-61.
127. Biernat J, Pawlik WW, Sendur R, Dembinski A, Brzozowski T, Konturek SJ. Role of afferent nerves and sensory peptides in the mediation of hepatic artery buffer response. *Journal of physiology and pharmacology : an official journal of the Polish Physiological Society*. 2005 Mar;56(1):133-45.
128. Berzigotti A, Seijo S, Reverter E, Bosch J. Assessing portal hypertension in liver diseases. *Expert review of gastroenterology & hepatology*. 2013 Feb;7(2):141-55.
129. Groszmann RJ, Wongcharatrawee S. The hepatic venous pressure gradient: anything worth doing should be done right. *Hepatology*. 2004 Feb;39(2):280-2.
130. D'Amico G, Morabito A. Noninvasive markers of esophageal varices: another round, not the last. *Hepatology*. 2004 Jan;39(1):30-4.
131. Giannini E, Botta F, Borro P, Risso D, Romagnoli P, Fasoli A, et al. Platelet count/spleen diameter ratio: proposal and validation of a non-invasive parameter to

predict the presence of oesophageal varices in patients with liver cirrhosis. *Gut*. 2003 Aug;52(8):1200-5.

132. Braillon A, Cales P, Valla D, Gaudy D, Geoffroy P, Lebrec D. Influence of the degree of liver failure on systemic and splanchnic haemodynamics and on response to propranolol in patients with cirrhosis. *Gut*. 1986 Oct;27(10):1204-9.

133. Bosch J, Garcia-Pagan JC, Berzigotti A, Abraldes JG. Measurement of portal pressure and its role in the management of chronic liver disease. *Seminars in liver disease*. 2006 Nov;26(4):348-62.

134. Foucher J, Chanteloup E, Vergniol J, Castera L, Le Bail B, Adhoute X, et al. Diagnosis of cirrhosis by transient elastography (FibroScan): a prospective study. *Gut*. 2006 Mar;55(3):403-8.

135. Rodriguez-Vilarrupla A, Fernandez M, Bosch J, Garcia-Pagan JC. Current concepts on the pathophysiology of portal hypertension. *Annals of hepatology*. 2007 Jan-Mar;6(1):28-36.

136. Ishizaki T, Abe T, Koyanagi Y, Katsumata K, Wada T, Tsuchida A, et al. [A case of liver failure associated with liver damage due to mFOLFOX 6 after resection for multiple liver metastases from colorectal cancer]. *Gan to kagaku ryoho Cancer & chemotherapy*. 2007 Jun;34(6):945-8.

137. Schouten van der Velden AP, Punt CJ, Van Krieken JH, Derleyn VA, Ruers TJ. Hepatic veno-occlusive disease after neoadjuvant treatment of colorectal liver metastases with oxaliplatin: a lesson of the month. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*. 2008 Mar;34(3):353-5.

138. Arotcarena R, Cales V, Berthelemy P, Parent Y, Malet M, Etcharry F, et al. Severe sinusoidal lesions: a serious and overlooked complication of oxaliplatin-containing chemotherapy? *Gastroenterologie clinique et biologique*. 2006 Nov;30(11):1313-6.

139. Tisman G, MacDonald D, Shindell N, Reece E, Patel P, Honda N, et al. Oxaliplatin toxicity masquerading as recurrent colon cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2004 Aug 01;22(15):3202-4.

140. Agarwal V, Sgouros J, Smithson J, Lodge JP, Razack A, Campbell A, et al. Sinusoidal obstruction syndrome (veno-occlusive disease) in a patient receiving bevacizumab for metastatic colorectal cancer: a case report. *Journal of medical case reports*. 2008 Jul 11;2:227.
141. Slade JH, Alattar ML, Fogelman DR, Overman MJ, Agarwal A, Maru DM, et al. Portal hypertension associated with oxaliplatin administration: clinical manifestations of hepatic sinusoidal injury. *Clinical colorectal cancer*. 2009 Oct;8(4):225-30.
142. Clavien PA, Barkun J, de Oliveira ML, Vauthey JN, Dindo D, Schulick RD, et al. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience. *Annals of surgery*. 2009 Aug;250(2):187-96.
143. Douillard JY, Oliner KS, Siena S, Tabernero J, Burkes R, Barugel M, et al. Panitumumab-FOLFOX4 treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *The New England journal of medicine*. 2013 Sep 12;369(11):1023-34.
144. Van Cutsem E, Lenz HJ, Kohne CH, Heinemann V, Tejpar S, Melezinek I, et al. Fluorouracil, leucovorin, and irinotecan plus cetuximab treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2015 Mar 01;33(7):692-700.
145. Sorich MJ, Wiese MD, Rowland A, Kichenadasse G, McKinnon RA, Karapetis CS. Extended RAS mutations and anti-EGFR monoclonal antibody survival benefit in metastatic colorectal cancer: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2015 Jan;26(1):13-21.
146. Tran B, Kopetz S, Tie J, Gibbs P, Jiang ZQ, Lieu CH, et al. Impact of BRAF mutation and microsatellite instability on the pattern of metastatic spread and prognosis in metastatic colorectal cancer. *Cancer*. 2011 Oct 15;117(20):4623-32.
147. Benoist S, Nordlinger B. The role of preoperative chemotherapy in patients with resectable colorectal liver metastases. *Annals of surgical oncology*. 2009 Sep;16(9):2385-90.
148. Lehmann K, Rickenbacher A, Weber A, Pestalozzi BC, Clavien PA. Chemotherapy before liver resection of colorectal metastases: friend or foe? *Annals of surgery*. 2012 Feb;255(2):237-47.

149. Klinger M, Eipeldauer S, Hacker S, Herberger B, Tamandl D, Dorfmeister M, et al. Bevacizumab protects against sinusoidal obstruction syndrome and does not increase response rate in neoadjuvant XELOX/FOLFOX therapy of colorectal cancer liver metastases. *European journal of surgical oncology: the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*. 2009 May;35(5):515-20.
150. Ribero D, Wang H, Donadon M, Zorzi D, Thomas MB, Eng C, et al. Bevacizumab improves pathologic response and protects against hepatic injury in patients treated with oxaliplatin-based chemotherapy for colorectal liver metastases. *Cancer*. 2007 Dec 15;110(12):2761-7.
151. Gomez-Ramirez J, Martin-Perez E, Amat CG, Sanz IG, Bermejo E, Rodriguez A, et al. [Influence of pre-surgical chemotherapy on liver parenchyma and post-surgical outcome of patients subjected to hepatectomy due to colorectal carcinoma metastases]. *Cir Esp*. 2010 Dec;88(6):404-12. Influencia de la quimioterapia preoperatoria en el parenquima hepatico y en la evolucion posquirurgica de pacientes sometidos a hepatectomia por metastasis de carcinoma colorrectal.
152. Rubbia-Brandt L, Mentha G, Terris B. Sinusoidal obstruction syndrome is a major feature of hepatic lesions associated with oxaliplatin neoadjuvant chemotherapy for liver colorectal metastases. *Journal of the American College of Surgeons*. 2006 Jan;202(1):199-200.
153. Stockmann M, Lock JF, Riecke B, Heyne K, Martus P, Fricke M, et al. Prediction of postoperative outcome after hepatectomy with a new bedside test for maximal liver function capacity. *Annals of surgery*. 2009 Jul;250(1):119-25.
154. Krieger PM, Tamandl D, Herberger B, Faybik P, Fleischmann E, Maresch J, et al. Evaluation of chemotherapy-associated liver injury in patients with colorectal cancer liver metastases using indocyanine green clearance testing. *Annals of surgical oncology*. 2011 Jun;18(6):1644-50.
155. Marsh S, Hoskins JM. Irinotecan pharmacogenomics. *Pharmacogenomics*. 2010 Jul;11(7):1003-10.

156. Kweekel DM, Gelderblom H, Guchelaar HJ. Pharmacology of oxaliplatin and the use of pharmacogenomics to individualize therapy. *Cancer treatment reviews*. 2005 Apr;31(2):90-105.
157. Angitapalli R, Litwin AM, Kumar PR, Nasser E, Lombardo J, Mashtare T, et al. Adjuvant FOLFOX chemotherapy and splenomegaly in patients with stages II-III colorectal cancer. *Oncology*. 2009;76(5):363-8.
158. Mehta NN, Ravikumar R, Coldham CA, Buckels JA, Hubscher SG, Bramhall SR, et al. Effect of preoperative chemotherapy on liver resection for colorectal liver metastases. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*. 2008 Jul;34(7):782-6.
159. Zorzi D, Laurent A, Pawlik TM, Lauwers GY, Vauthey JN, Abdalla EK. Chemotherapy-associated hepatotoxicity and surgery for colorectal liver metastases. *The British journal of surgery*. 2007 Mar;94(3):274-86.
160. Nordlinger B, Benoist S. Benefits and risks of neoadjuvant therapy for liver metastases. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2006 Nov 1;24(31):4954-5.